

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 26 juin 2012
Par Melle BRAEMS Carole**

**LE SYNDROME DE LYNCH : GENETIQUE, DIAGNOSTIC ET
SURVEILLANCE MEDICALE**

Membres du jury :

Président : Mr Jean-Louis CAZIN, Professeur de Pharmacologie et Pharmacie clinique à la Faculté de Pharmacie, (Université Lille II)
Docteur ès Sciences Pharmaceutiques, Chef du Département de Pharmacie Clinique du Centre Oscar Lambret de Lille

Assesseur : Mme Marie-Françoise ODOU, Praticien Hospitalier et Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie, (Université Lille II)

Membres extérieurs :

Mme Sophie LEJEUNE, Praticien Hospitalier,
Service de Génétique Clinique,
Hôpital Jeanne de Flandre

Mme Patricia CUVELLIER, Docteur en Pharmacie

LE SYNDROME DE LYNCH : GENETIQUE,
DIAGNOSTIC ET SURVEILLANCE MEDICALE



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Madame Stéphanie DAMAREY Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ Professeur Régis MATRAN Professeur Salem KACET Professeur Paul FRIMAT Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE Professeur Patrick PELAYO Madame Claire DAVAL Madame Irène LAUTIER Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie

Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle

Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Melle	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
<hr/>			
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	CREN	Yves	Information Médicale - Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A Monsieur Jean-Louis Cazin, Professeur de Pharmacologie et Pharmacie clinique à la Faculté de Pharmacie (Université de Lille II), Docteur ès Sciences Pharmaceutiques, Chef du Département de Pharmacie Clinique du Centre Oscar Lambret de Lille, pour m'avoir soutenu dans le choix du sujet. Je vous remercie pour votre présence et votre disponibilité tout au long de la rédaction de ma thèse.

A Madame Marie-Françoise Odou, Praticien Hospitalier et Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie (Université de Lille II), pour votre gentillesse. Je vous remercie pour vos nombreux conseils et votre participation à l'écriture de ce mémoire. Merci d'avoir accepté de participer à ce jury.

A Madame Sophie Lejeune –Dumoulin, Praticien Hospitalier dans le service de génétique clinique à l'Hôpital Jeanne de Flandre d'avoir accepté de lire et de juger mon travail. Votre présence dans ce jury est un véritable honneur et je vous en remercie.

Je remercie l'association HNPCC pour la journée d'informations et d'échanges organisée le 15 octobre 2011, à l'Hôpital Jeanne de Flandre. La matinée a été riche en rencontres et en échanges.

A Madame Patricia Cuvellier, Docteur en Pharmacie, de m'avoir accueilli au sein de son officine pendant tout mon cursus universitaire. Je vous remercie pour m'avoir fait découvrir les multiples facettes du métier de pharmacien. Merci à toute l'équipe officinale pour leur soutien, leur patience et leur confiance pendant les six mois de stage de pratique professionnelle.

Un grand merci à ma famille pour leur présence et leur soutien au quotidien et durant mes études.

A mes amis pour leur soutien et leur présence tout au long de mon cursus universitaire. Un merci particulier à Anaïs pour tes nombreux conseils et ton aide précieuse pendant l'écriture de ma thèse. Merci pour le travail de relecture et les corrections que tu as apportées à ce mémoire.

TABLE DES MATIERES

Table des figures	3
Liste des tableaux	4
Glossaire des abréviations	5
Glossaire des définitions	8
Introduction	9
1. Le syndrome HNPCC	10
1.1 <i>Présentation générale</i>	10
1.1.1 Définition	10
1.1.2 Historique	11
1.1.3 Spectre étroit et large.....	13
1.2 <i>La génétique</i>	13
1.2.1 Quelques notions de biologie moléculaire	13
1.2.2 Mode de transmission.....	14
1.2.3 La mutation proprement dite	15
1.2.3.1 Le système MMR	15
1.2.3.2 Les différents complexes du système MMR	16
1.2.3.2.1 Fonctionnement du système MMR	17
1.2.3.3 Impact de la mutation.....	18
1.2.3.3.1 Les différents types de mutations des gènes MMR	19
1.3 <i>Spectre tumoral</i>	20
1.3.1 Définition du cancer	20
1.3.2 Le côlon et le rectum	21
1.3.2.1 Anatomie et physiologie colorectale	21
1.3.2.2 Cancérogénèse colorectale	23
1.3.2.3 Du polype à l'adénocarcinome.....	24
1.3.2.4 Caractéristiques clinico-pathologiques du syndrome de Lynch.....	26
1.3.3 Tumeurs gynécologiques : l'utérus et les ovaires	28
1.3.3.1 Anatomie et fonctions.....	28
1.3.3.2 Cancérogénèse.....	29
1.3.3.3 Spécificité du syndrome HNPCC	30
1.3.4 Les autres localisations du spectre tumoral	31
1.4 <i>Une pathologie inégale</i>	32
1.4.1 Comparaison par rapport à la population générale.....	32
1.4.2 Cancers multiples	32
1.4.3 L'étude ERISCAM.....	33
1.4.3.1 Les résultats.....	33
1.4.3.2 Premières constatations.....	35
2. Le diagnostic	36
2.1 <i>Le diagnostic clinique</i>	36
2.1.1 Agrégation et histoire familiale.....	36
2.1.2 Les critères d'Amsterdam	37
2.2 <i>Le diagnostic moléculaire</i>	38
2.2.1 Les tests de précriblage	38
2.2.1.1 Les critères de Bethesda	39
2.2.2 Le phénotype RER ou MSI	39
2.2.2.1 Définitions	39
2.2.2.2 Principe et réalisation.....	41
2.2.2.3 Intérêts et limites	43
2.2.2.4 Score Ms path	44

2.2.3	L'immunohistochimie	45
2.2.3.1	Principe et réalisation	45
2.2.3.2	Avantages et limites de l'immunohistochimie	46
2.2.4	Comparaison des deux techniques	47
2.2.5	Avancées récentes pour l'identification du syndrome de Lynch	48
2.2.5.1	Résumé : arbre décisionnel	49
2.3	<i>L'analyse constitutionnelle des gènes MMR</i>	50
2.3.1	L'oncogénétique	50
2.3.1.1	Définition et objectifs	50
2.3.1.2	Les centres référents	51
2.3.1.3	Les chiffres de l'activité d'oncogénétique	53
2.3.2	La consultation d'oncogénétique	55
2.3.2.1	Les indications	55
2.3.2.2	Le déroulement	55
2.3.2.3	L'analyse génétique	60
2.3.2.4	Impact psychologique	61
3.	Le dépistage et la thérapeutique	63
3.1	<i>Dépistage digestif</i>	63
3.1.1	Examen de référence : la coloscopie	63
3.1.1.1	Principe et modalités	63
3.1.1.2	Le lavage intestinal	65
3.1.1.3	Les limites	69
3.1.2	La chromo-endoscopie	70
3.1.3	Efficacité et compliance	73
3.1.4	Traitement curatif	76
3.1.4.1	La chirurgie	76
3.1.4.2	Les médicaments anticancéreux	77
3.1.5	Marqueur de suivi	80
3.2	<i>Dépistage gynécologique</i>	81
3.2.1	Examens gynécologiques	81
3.2.2	Efficacité et compliance	82
3.2.3	Traitement curatif	84
3.2.3.1	La chirurgie	84
3.2.3.2	Les traitements post-opératoires	85
3.2.4	La gynécologie quotidienne	85
3.3	<i>Recommandations concernant les autres organes</i>	86
3.4	<i>Structure pilote de coordination du suivi des personnes prédisposées au cancer.</i>	87
3.4.1	Le réseau GPCOSAT	87
3.5	<i>La chimio-prophylaxie</i>	89
3.5.1	Les études CAPP	89
	Conclusion	91
	Bibliographie	92
	Annexes	98

Table des figures

<i>Figure 1: Répartition des différents types de cancers colorectaux (3)</i>	10
<i>Figure 2: Les deux médecins découvreurs du syndrome HNPCC</i>	11
<i>Figure 3: De la cellule au gène (13)</i>	13
<i>Figure 4: Transmission du syndrome HNPCC (12)</i>	15
<i>Figure 5 : Implication du système MMR dans les réparations des mésappariements de l'ADN (19)</i>	16
<i>Figure 6: Fonctionnement du système MMR (18)</i>	17
<i>Figure 7: Le modèle de Knudson et Comings (14)</i>	18
<i>Figure 8: Le côlon dans le tube digestif et ses différents segments (23)</i>	21
<i>Figure 9: La paroi du côlon (25)</i>	22
<i>Figure 10: Evolution du cancer colorectal (24)</i>	22
<i>Figure 11: Cancérogenèse colorectale (15)</i>	23
<i>Figure 12: Voies de signalisations simplifiées des MAP kinases et PI3K/AKT (19)</i>	24
<i>Figure 13: Polype sessile (26)</i>	25
<i>Figure 14: Polype pédiculé (26)</i>	25
<i>Figure 15: Adénome plan (30)</i>	26
<i>Figure 16: L'appareil génital féminin (31)</i>	28
<i>Figure 17: Coupe d'un ovaire (32)</i>	29
<i>Figure 18: Localisation des tumeurs extra coliques du syndrome HNPCC (36)</i>	31
<i>Figure 19: Risques cumulés des cancers du côlon, de l'endomètre et des ovaires, gènes MMR confondus (40)</i>	34
<i>Figure 20: Arbre généalogique (36)</i>	36
<i>Figure 21: Principe général des mésappariements (37)</i>	40
<i>Figure 22: Mise en évidence d'une instabilité des microsatellites (33)</i>	42
<i>Figure 23: Le score MsPath (48)</i>	44
<i>Figure 24: Marquage immunohistochimique (50)</i>	46
<i>Figure 25: Suspicion de syndrome de Lynch: les tests de précriblage (42)</i>	49
<i>Figure 26: Répartition géographique des différents sites de consultation (57)</i>	51
<i>Figure 27: Consultations des pathologies digestives (2003-2010) (57)</i>	53
<i>Figure 28 : Evolution des prescriptions des tests MMR (57)</i>	54
<i>Figure 29 : Délais de réponse chez les cas index (57)</i>	57
<i>Figure 30: Les adénomes plans avant et après coloration (75)</i>	70
<i>Figure 31 : Risque cumulé de développer un CCR sous surveillance (80)</i>	74
<i>Figure 32: Risque cumulé de développer un CCR sous surveillance chez les patients HNPCC en fonction de l'âge (à gauche) et en fonction du gène MMR muté (à droite) (80)</i>	75
<i>Figure 33: Exemple de deux types de chirurgie (83)</i>	76
<i>Figure 34: Structure chimique du 5 Fluoro-Uracile (87)</i>	79
<i>Figure 35: Mode d'action du 5-FU (87)</i>	79
<i>Figure 36: Incidence cumulé des cancers de l'endomètre et de l'ovaire chez les patientes HNPCC avec et sans chirurgie prophylactique (93)</i>	83

Liste des tableaux

<i>Tableau I: Localisation des gènes MMR dans le génome (17)</i>	15
<i>Tableau II : Incidence des différents cancers dans la population générale et chez les sujets ayant le syndrome de Lynch (20)</i>	32
<i>Tableau III: Incidence cumulées des cancers extra-coliques du syndrome de Lynch en fonction du gène muté (40)</i>	35
<i>Tableau IV: Avantages et inconvénients des deux techniques (19)</i>	47
<i>Tableau V : Activité des plateformes de génétique moléculaire (51)</i>	49
<i>Tableau VI : Stratégie d'analyses des laboratoires d'oncogénétique en 2010 (57)</i>	52
<i>Tableau VII: Analyses effectuées et mutations identifiées en 2010 (57)</i>	54
<i>Tableau VIII: Nombre de personnes identifiées entre 2003 et 2010 (57)</i>	54
<i>Tableau IX : Résultats de l'étude CHROENDOHNPC (77, 78)</i>	72
<i>Tableau X : Les différents traitements d'un cancer colorectal (23)</i>	76
<i>Tableau XI : Principaux protocoles de chimiothérapies (86)</i>	78
<i>Tableau XII : Prise en charge d'un cancer de l'endomètre (94)</i>	84
<i>Tableau XIII : Protocoles de dépistage du syndrome de Lynch dans le réseau GPCOSAT (100)</i>	88
<i>Tableau XIV : Résultats de l'étude CAPP2 (102)</i>	90

Glossaire des abréviations

ACE	Antigène Carcino – Embryonnaire
ADN	Acide Désoxyribo Nucléique
AERAS	s'Assurer et Emprunter avec un Risque Aggravé de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARA II	Antagoniste des récepteurs de l'Angiotensine II
ARN	Acide Ribo Nucléique
ATP	Adénosine TriPhosphate
BAX	Bcl-2-associated X protein
BRCA	Breast Cancer
CA 125	Carbohydrate Antigène 125
CAPP	Concerted Action for Polyp Prevention (Programme de Prévention des Adénomes et des Cancers colorectaux)
CE	Chromo-Endoscopie
CES-D	Center of Epidemiologic Studies Depression
CCR	Cancer ColoRectal
CSP	Code de la Santé Publique
DPI	Diagnostic Pré Implantatoire
DPN	Diagnostic Pré Natal
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ERISCAM	Estimation des Risques de Cancer chez les porteurs de Mutation des gènes MMR
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
5FU	5 Fluoro-Uracile
GGC	Groupe Génétique et Cancer
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HNPC	Hereditary Non Polyposis Colon Cancer

hMSH2	human MutS Homologue n°2 (homologue humain de MutS du n°2)
hMLH1	human MutL Homologue n°1 (homologue humain de MutL du n°1)
ICG-HNPCC	International Collaboration Group on HNPCC
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IGFR	Insulin-like Growth Factor Receptor
IHC	Immunohistochimie
INCa	Institut National du Cancer
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
InSiGHT	International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumors
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
MMR	MisMatch Repair genes
MSI	MicroSatellite Instability
MSS	MicroSatellite Stability
NBI	<i>(Narrow Band Imaging)</i> ou endoscopie à bandes spectrales étroites
NFS	Numération Formule Sanguine
NIH	National Institute of Health
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAF	Polypose Adénomateuse Familiale
PCR	Polymeras Chain Reaction
PDGFR	Platelet Derived Growth Factor Receptor
PEG	Poly Ethylene Glycol
PPS	Plan Personnalisé de Suivi
RCH	Recto Colique Hémorragique
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RER	Replication ERror positive
RPA	Protéine de Réplication A

SMR	Standardized Mortality Ratio
SNP	Single Nucléotide Polymorphism
STAI	State – Trait Anxiety Inventory
TCA	Temps Céphaline Activé
THS	Traitement Hormonal Substitutif
TP	Taux de Prothrombine
UCP	Unité de Consultation Pluridisciplinaire
VS	Vitesse de sédimentation
VSI	Variant de Signification Inconnue

Glossaire des définitions

Facteur de risque : facteur statistiquement associé à la survenue d'une maladie.

Polypose : multitude de polypes dans le côlon.

La Polypose Adénomateuse Familiale : maladie génétique de transmission autosomique dominante. Très rare, elle ne concerne qu'environ un individu sur 20 à 30 000. Le gène en cause est le gène *APC*. Les personnes porteuses de cette mutation développent en général dans la forme profuse classique des adénomes colorectaux innombrables, avec par définition plus de 100 adénomes. Les adénomes peuvent également toucher le duodénum. Il existe différentes formes de la maladie : forme classique et forme atténuée. Le suivi des patients par coloscopie est instauré dès la puberté. Dans les formes profuses, lorsque le nombre d'adénomes ne peut être traité par endoscopie digestive, il faut avoir recours à la chirurgie (colectomie).

Le syndrome de Muir Torr : association de cancer colique et de tumeur des glandes sébacées, liée à une altération des gènes MMR.

Le syndrome de Turcot : association de cancer colique et de tumeur cérébrale, liée à une altération des gènes MMR.

Allèle : différentes versions d'un même gène. Chez un individu, chaque gène est représenté par deux allèles, situés au même locus sur une paire de chromosomes. L'un est hérité de la mère, l'autre du père. Les allèles d'un même gène ont la même fonction mais ne l'exercent pas forcément de la même façon. Si une mutation survient dans un gène, il peut y avoir apparition d'un nouvel allèle.

Spectre tumoral : ensemble des organes dont le risque de cancer est augmenté par une prédisposition génétique.

Promoteur : il s'agit d'une séquence d'ADN localisée juste avant le gène étudié. Il permet la transcription de l'ADN en ARN messager puis en protéine fonctionnelle.

Apoptose : mort cellulaire programmée

Liquide de Bouin : liquide utilisé en anatomo-pathologie, permettant de fixer les cellules, ayant l'inconvénient de dégrader les acides nucléiques.

Introduction

Le cancer est une pathologie de plus en plus souvent diagnostiquée dans la population générale. Avec une mortalité et une morbidité qui ne cessent d'accroître, le cancer est la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme (1).

En revanche, le cancer est la **première cause de décès prématuré** avant 65 ans aussi bien chez l'homme que chez la femme et représente respectivement 37 % des décès masculins et 46 % des décès féminins observés en 2003-2007 (1).

Les facteurs de risque responsables de l'augmentation de l'incidence des cancers sont nombreux, tels que la sédentarité, les habitudes alimentaires, la consommation d'alcool, le tabac ; ce sont des facteurs comportementaux pour lesquels il existe actuellement des campagnes de prévention. Mais il existe d'autres facteurs de risque qui ne peuvent être contrôlés, notamment l'âge et les facteurs génétiques.

En effet, certaines personnes présentent des facteurs de risque personnels génétiques considérablement accrus par rapport à la population générale. L'Institut National du Cancer, l'INCa, a estimé qu'environ 5 % des cancers sont associés à une prédisposition génétique, d'où la nécessité de diagnostiquer ce risque de susceptibilité pour organiser une prévention adaptée au risque (1).

De nombreux syndromes de prédisposition ont été découverts ces 20 dernières années. Les plus fréquents sont le syndrome sein-ovaire (gènes *BRCA 1* et *2*), ainsi qu'un type de cancer digestif : le syndrome de Lynch. Leur fréquence est estimée à 1/500 personnes dans la population générale (2).

L'objectif de cette thèse est de montrer que la mise en évidence d'une prédisposition génétique au sein d'une famille a un impact sur le traitement chimiothérapique. Cela permet également la mise en place d'un dépistage adapté au risque, le tout dans un même but : une diminution de la mortalité par cancer.

On ciblera donc un syndrome de prédisposition génétique au cancer, notamment le syndrome de Lynch. Une première partie sera consacrée à définir le syndrome de Lynch et son origine ; la deuxième à expliquer la mise en évidence de cette prédisposition génétique sur le plan moléculaire, avec notamment le développement d'une nouvelle discipline : l'oncogénétique. La dernière partie s'intéressera au dépistage et à la thérapeutique.

1. Le syndrome HNPCC

1.1 Présentation générale

1.1.1 Définition

Le syndrome de Lynch, également appelé syndrome HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colon Cancer*), est une prédisposition héréditaire au développement de cancers du côlon, du rectum et de l'utérus. Les sujets porteurs de cette prédisposition génétique sont considérés comme des sujets « à risque très élevé » de développer un cancer colorectal (3, 4). Les tumeurs digestives et gynécologiques sont les plus fréquentes, mais il est important de noter que d'autres organes peuvent également être le siège de tumeurs (les ovaires, les voies urinaires, l'intestin grêle..).

Les cancers survenant dans le cadre du syndrome de Lynch ont la particularité d'apparaître à un âge relativement précoce (avant 50 ans) comparé aux cas sporadiques, ce qui nécessite la mise en place d'une surveillance étroite. Le syndrome de Lynch est évoqué chez un sujet lorsqu'un ou plusieurs membres de la famille ont eu un cancer colorectal ou de l'endomètre. Il n'est donc pas rare de retrouver chez une famille porteuse de cette prédisposition, plusieurs membres atteints de cancers : on parle d'agrégation familiale de cancers (5).

▪ Niveaux de risque (3, 4)

Le risque de cancer colorectal n'est pas égal chez tous les individus, il faut distinguer trois niveaux de risque:

- le risque moyen : il concerne les sujets de plus de 50 ans des 2 sexes
- le risque élevé : ce sont les sujets ayant un antécédent personnel d'adénome ou de cancer ou un antécédent familial au 1^{er} degré de cancer ou d'adénome colorectal, et les sujets atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (rectocolite hémorragique ou maladie de Crohn)
- le risque très élevé : ce sont les sujets porteurs d'une prédisposition héréditaire au cancer colorectal en particulier la polypose adénomateuse familiale (PAF) et le syndrome HNPCC.

En France, le cancer colorectal est en constante augmentation, avec plus de 36 000 nouveaux cas chaque année, dont 750 dus à ce syndrome HNPCC. Il représente environ 2% des cas de cancers colorectaux (3, 4).

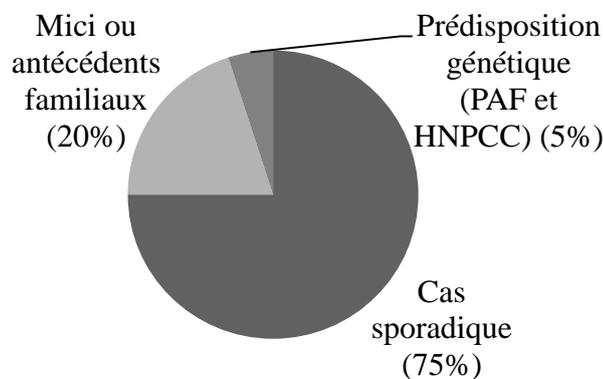
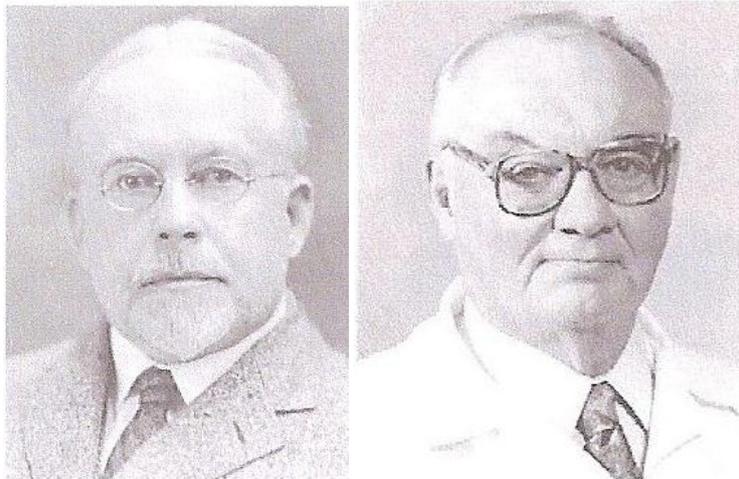


Figure 1: Répartition des différents types de cancers colorectaux (3)

1.1.2 Historique (6, 7, 8)

Dans la littérature, le premier cas documenté date de 1895 par Aldred Warthin, un médecin anatomopathologiste de l'université de Ann Arbor dans le Michigan (Figure 2). Il apprit un jour que sa couturière était déprimée par la certitude qu'elle allait mourir jeune d'un cancer des intestins ou des organes génitaux, comme la plupart des membres de sa famille. Elle mourut effectivement d'un cancer de l'endomètre à un âge relativement jeune. Ses recherches concernant cette famille l'amènèrent à publier en 1913 un article où il signalait la fréquence des cancers de l'utérus, du côlon et de l'estomac de cette famille, qu'il appela par la suite famille G.



*Figure 2: Les deux médecins découvreurs du syndrome HNPCC
Aldred Warthin (à gauche) (1866-1931) et Henry T. Lynch (à droite) (7)*

En 1962, Henry Lynch, (Figure 2) médecin généticien à l'hôpital d'Omaha (Nebraska) étudia le cas d'un patient dont le contexte familial était riche en cancers. Lynch vit le patient au décours d'un delirium tremens, sa consommation d'alcool était liée à sa certitude de mourir d'un cancer, comme les membres de sa famille. Il mourut un an plus tard d'un corticosurrénalome malin, à l'âge de 44 ans. H T Lynch put contacter les apparentés et constata une grande fréquence de cancers à un âge précoce dans cette famille, notamment du côlon, mais également de l'endomètre et des ovaires. Cette famille fut dénommé famille N pour Nebraska.

En 1964 lors d'une réunion de l'*American Society of Human Genetics*, la présentation de la famille N rappela à une généticienne de l'université de Ann Arbor la similitude avec une autre famille désignée M (Michigan).

En 1966, parait un article *Principes* issu de cette collaboration ; ce dernier reportait respectivement dans les familles N et M, 7 et 5 cas de CCR, 2 et 1 cas de cancer de l'estomac, 19 et 10 cas de cancers extradiigestifs (dont 7 et 5 cas de cancers utérins) histologiquement prouvés.

Lynch bénéficia des travaux de Warthin sur la famille G, cela a permis de mettre en évidence le mode de transmission de ce nouveau syndrome.

Les travaux de Lynch ont frappé d'un grand scepticisme les autres scientifiques pendant plus de 20 ans car, à cette époque, l'agrégation familiale des cancers était jugée le fruit du hasard. Malgré le scepticisme de ses confrères, Lynch poursuivit ses investigations, il alla à la rencontre des familles, dans le seul objectif de lutter contre le retard diagnostique des cancers et au mieux, d'en prévoir la survenue.

En 1984, le syndrome fut appelé pour la première fois « syndrome de Lynch ». En 1985, Lynch énonça lui-même l'appellation HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*).

En 1989, fut créé l'ICG-HNPCC (*International Collaborative Group on HNPCC*). Ce groupe d'experts, composé notamment de Lynch et d'autres collaborateurs, apporta des contributions essentielles au diagnostic clinique par les critères initiaux d'Amsterdam en 1991, leur révision en 1999, ainsi que la publication des premiers critères de Bethesda en 1997.

Les années 1990 ont été un tournant décisif dans l'identification moléculaire des gènes responsables de ce syndrome, avec notamment la mise en évidence du phénotype RER, puis la découverte en 1994, 1997 et 2000 des principaux gènes en cause.

Le 2 octobre 1999, le Dr Olschwang, généticienne et chercheur à l'Inserm, regroupa des familles touchées par le syndrome de Lynch au cours d'une réunion d'information où une quarantaine de personnes viennent s'informer. La détermination des familles fut telle que l'association HNPCC France est fondée à la suite de cette réunion le 23 octobre 1999.

En 2001, compte tenu des découvertes génétiques des années 90 (gène *APC*, système MMR), fut décidée la fusion de l'IGC-HNPCC avec un groupe d'études de la PAF pour former l'InSiGHT (*International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumors*).

- L'association HNPCC France

Créée en 1999, l'association HNPCC France est composée d'un conseil administratif et d'un conseil scientifique, regroupant des experts de cette maladie génétique. L'association a plusieurs buts. Tout d'abord, elle soutient les familles et les informe sur les avancées scientifiques concernant ce syndrome. L'association favorise aussi la prévention et le suivi régulier et systématique des patients. Puis elle mène également des actions d'informations auprès des professionnels de santé (généraliste, gastro-entérologue et gynécologue) et des familles pour permettre une meilleure connaissance et prise en charge de la maladie (9).

1.1.3 Spectre étroit et large

Dans sa description initiale, Lynch avait proposé l'existence de deux syndromes génétiques. Le premier (appelé par la suite syndrome de lynch I) ne prédisposait qu'au cancer colorectal, alors que le second (appelé syndrome de lynch II) prédisposait également à d'autres types de tumeurs, en particulier au cancer de l'endomètre (5).

Actuellement, le syndrome HNPCC est défini selon un spectre étroit ou large. Le spectre étroit regroupe notamment les tumeurs du côlon-rectum, de l'endomètre, de l'intestin grêle et des voies urinaires. Tandis que le spectre large regroupe les tumeurs de l'estomac, des ovaires, des voies biliaires et certaines tumeurs cutanées ainsi que les tumeurs du spectre étroit (5). Les études menées ont permis d'exclure du syndrome HNPCC le cancer du sein et celui de la prostate (10).

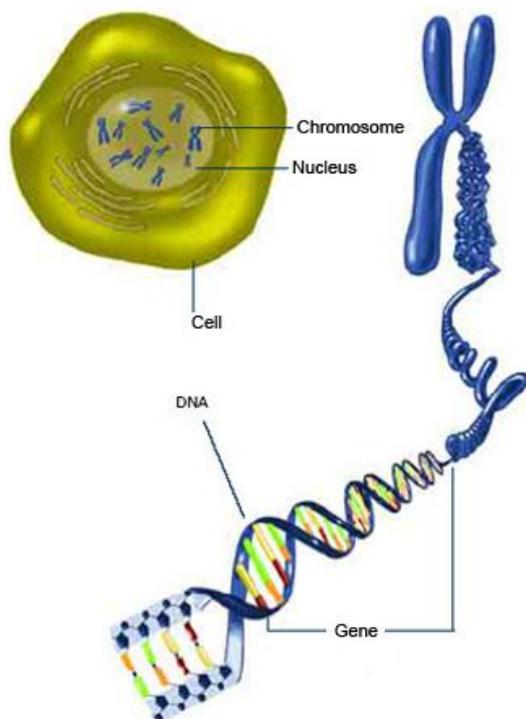
Des tumeurs cutanées et cérébrales ont également été rapportées dans des familles atteintes de syndrome HNPCC, s'intégrant alors respectivement aux syndromes de Muir-Torre et Turcot.

1.2 La génétique

1.2.1 Quelques notions de biologie moléculaire

- Les gènes et les chromosomes

L'ensemble de notre patrimoine génétique (environ 30 000 gènes) est présent dans chacune de nos cellules. Les gènes, portés par la molécule d'ADN, fournissent les informations sous forme de code ; ils ont un rôle dans la croissance, le développement et le contrôle de certaines fonctions de l'organisme. Les gènes correspondent à des segments d'ADN qui contiennent des informations spécifiques, les segments d'ADN juxtaposés enroulés formant le chromosome (Figure 3).



Chaque individu possède 23 paires de chromosomes (22 paires de chromosome non sexuel, dit autosomes, et 1 paire de chromosome sexuel). Pour chaque paire de chromosome l'un provient de la cellule germinale de la mère (l'ovule), l'autre du père (le spermatozoïde) (11).

De la même manière que les chromosomes, les gènes vont par paires ; les gènes d'une même paire peuvent cependant contenir des informations légèrement différentes (12).

Figure 3: De la cellule au gène (13)

Un gène est identifié sur un chromosome grâce à un chiffre pour les autosomes et une lettre pour les chromosomes sexuels. Le chromosome est formé d'un bras dit court désigné par la lettre p et d'un bras long, lettre q.

- L'ADN

La molécule d'ADN est constituée de deux brins : elle est dite bicatène. Chaque brin est formé par l'enchaînement de désoxyribonucléotides (=bases azotées+oses+groupement phosphate). Il existe 4 bases azotées : Adénine, Guanine, Cytosine et Thymine. Ils forment 2 paires de bases qui sont complémentaires : les paires de base Adénine-Thymine et Guanine-Cytosine. Ces appariements de bases permettent à la molécule d'ADN d'avoir une structure linéaire.

- Les mutations

Une mutation, de manière générale, est une altération de l'ADN modifiant le génotype du sujet (14).

Les mutations sont de différents ordres :

- Les mutations ponctuelles : une base (A, C, G ou T) est remplacée par une autre base;
- Un réarrangement de petite taille : délétion (perte de quelques bases) ou insertion (ajout de quelques bases);
- Un réarrangement de grande taille, il s'agit alors de grandes délétions (un exon, une partie ou la totalité du gène) ou d'une insertion (tout ou partie du gène), d'une translocation (une partie du gène est retrouvée sur un autre chromosome à proximité d'un autre gène).

La mutation dans une séquence d'ADN est à l'origine de la synthèse d'un ARN messager plus court ou plus long, d'où la production d'une protéine tronquée ou allongée entraînant une perte ou un gain de fonction. L'impact d'une mutation est donc variable selon la localisation dans le génome et la nature de la mutation. En effet, la molécule d'ADN est composée de séquences codantes appelées exons et des séquences non codantes, les introns. Une mutation survenant dans une région intronique aura moins de conséquences qu'une mutation dans une région exonique.

1.2.2 Mode de transmission

Le syndrome HNPCC est lié à la présence d'une mutation sur un seul exemplaire des deux gènes d'une même paire de chromosomes. La personne prédisposée à ce syndrome hérite d'un gène muté de l'un de ses deux parents (= allèle muté inactif) et d'un gène normal de l'autre parent (= allèle sauvage fonctionnel) : le sujet est dit hétérozygote. La mutation étant portée par un chromosome non sexuel, elle est donc indépendante du sexe.

Le syndrome HNPCC se transmet donc sur un mode autosomique dominant. La mutation est également qualifiée de constitutionnelle car elle est présente dans toutes les cellules de l'individu, y compris les cellules reproductrices, ce qui explique que cette mutation puisse être transmise à la descendance (12).

Sur la figure 4 ci contre, le gène porteur d'une mutation associée au syndrome HNPCC est représenté par D, alors que le gène normal est représenté par d. Dans l'exemple, c'est la mère qui est porteuse du syndrome HNPCC, elle a donc un gène D et un gène d. A chaque enfant, le père transmettra l'un de ses gènes d et la mère aura un risque identique de 50 % de transmettre le gène D ou le gène d, ceci que l'enfant soit une fille ou un garçon. Le risque de transmission est donc de un sur deux.

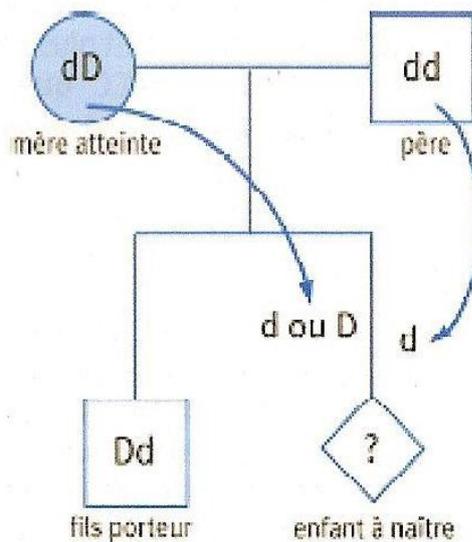


Figure 4: Transmission du syndrome HNPCC (12)

1.2.3 La mutation proprement dite

1.2.3.1 Le système MMR

Le syndrome de Lynch est très hétérogène sur le plan génétique. En effet plusieurs gènes sont impliqués dans ce syndrome. Ces gènes ont un rôle très important puisqu'ils contrôlent la fidélité de la réplication de l'ADN lors des divisions cellulaires. Ils sont regroupés sous le terme des gènes MMR (*MisMatch Repair genes*): gènes de réparations des mésappariements de l'ADN (15).

Ces gènes ont rapidement été identifiés grâce à leur homologie avec les gènes bactériens *MutS* et *MutL*. En effet, le système MMR est conservé de la bactérie aux mammifères. Chez la bactérie, il est composé de trois protéines principales, MutS, MutL et MutH. Chez l'homme, il existe 5 homologues de MutS (de *MSH2* à *MSH6*), 4 homologues de MutL (*MLH1*, *MLH3*, *PMS1* et *PMS2*), tandis que MutH n'a pas d'homologue connu (16). Le tableau I montre la répartition des gènes MMR dans le génome.

Gène	Chromosome
<i>MSH2</i>	2p
<i>MSH6</i>	2p
<i>MLH1</i>	3p
<i>MLH3</i>	14q
<i>PMS2</i>	7p

Tableau I: Localisation des gènes MMR dans le génome (17)

- Rappel concernant la réplication

A chaque division cellulaire, il y a duplication du patrimoine génétique, ainsi une cellule mère donnera 2 cellules filles contenant le même patrimoine génétique. La réplication doit être fidèle à la cellule mère pour maintenir l'intégrité du patrimoine génétique. De nombreuses enzymes interviennent lors de cette étape, dont l'une des plus importantes est l'ADN polymérase.

Cependant, lors de cette étape de réplication, l'ADN polymérase peut faire des erreurs et se tromper dans les appariements des bases azotées : une erreur toutes les 10^5 bases. C'est pourquoi il existe des systèmes de réparations des mésappariements de bases. Une partie de ses erreurs est corrigée par l'activité de relecture de l'ADN polymérase elle-même, le reste est pris en charge par le système MMR, ce qui réduit le taux d'erreurs à environ 10^{-10} (11, 18).

1.2.3.2 Les différents complexes du système MMR

Les gènes composant le système MMR codent pour des protéines qui interviennent dans la réparation des mésappariements de l'ADN. Les différents homologues de MutL et MutS agissent sous forme d'hétérodimères et les différents types de mésappariements sont reconnus préférentiellement par un hétérodimère donné.

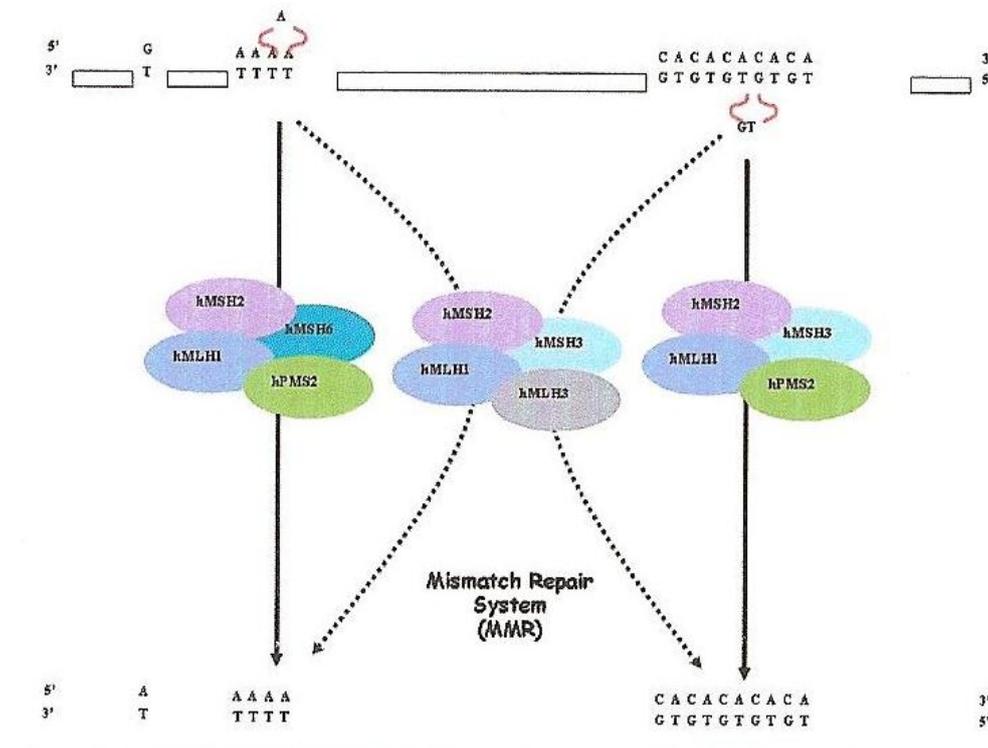
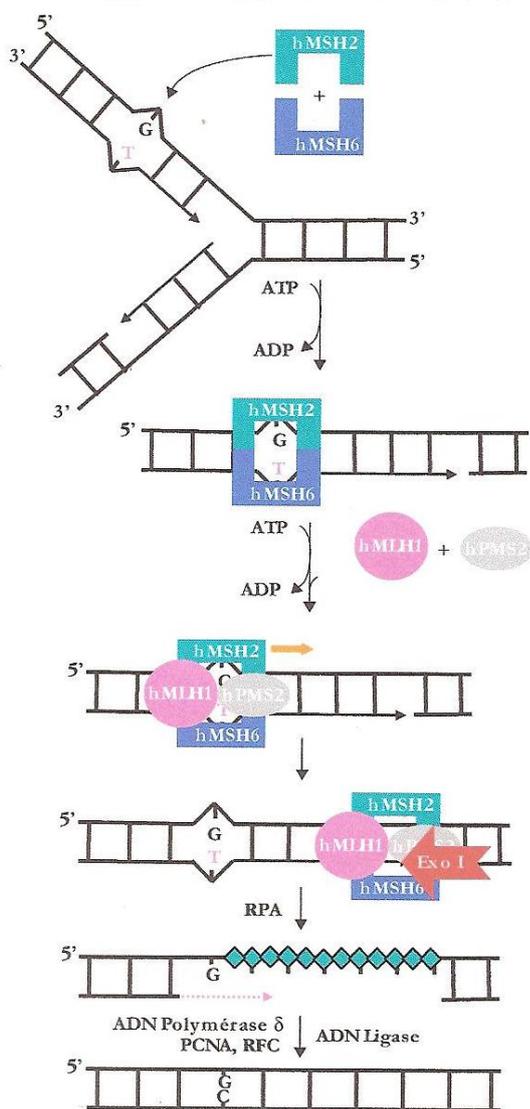


Figure 5 : Implication du système MMR dans les réparations des mésappariements de l'ADN (19)

La reconnaissance des mésappariements des bases et des insertions/délétions d'un ou plusieurs nucléotides fait intervenir MSH2, qui réalise un hétérodimère avec MSH3 ou MSH6. Les mésappariements ne touchant qu'une seule base sont plutôt réparés par le complexe MSH2/MSH6 (appelé MutSa), tandis que la réparation d'insertions/délétions de

plus grande taille (de 2 à 8 bases) fait plutôt intervenir le complexe MSH2/MSH3 (MutS β) (16). MLH1 est capable de former des hétérodimères avec les trois autres homologues de MutL : PMS2, PMS1 et MLH3. C'est le complexe MutL α , formé par MLH1 et PMS2 qui est le composant majeur du système MMR capable d'interagir avec les deux complexes contenant MSH2 : MutS α et MutS β (Figure 5). Il existerait deux autres hétérodimères contenant MLH1/PMS1 et MLH1/MLH3. L'hétérodimère MLH1/MLH3 pourrait être impliqué dans la réparation de certaines boucles insertions/ délétions, en concert avec MutS β (15, 19).

1.2.3.2.1 Fonctionnement du système MMR



Les mésappariements sont reconnus soit par MutS α soit par MutS β . Ce dimère (MutS α ou MutS β) subit un changement de conformation ATP dépendant. Cela permet le recrutement d'un autre hétérodimère constitué de MLH1 et PMS2 après hydrolyse d'une seconde molécule d'ATP. Ce nouveau complexe est capable de glisser sur l'ADN à distance du mésappariement. Il doit être capable de discerner le brin contenant la base incorrecte de l'autre brin (Figure 6).

La correction du mésappariement se déroule en 2 étapes ; tout d'abord il faut dégrader le brin contenant la base mal appariée, puis ensuite effectuer une nouvelle synthèse d'ADN. La dégradation du brin contenant le mésappariement est effectuée par une enzyme appelée exonucléase. Par contre, il faut protéger l'ADN simple brin du brin matrice contre l'action des exonucléases, c'est le rôle de la molécule RPA. Pour terminer la correction du mésappariement, il faut synthétiser un nouveau brin d'ADN complémentaire du brin matrice, mettant en jeu l'ADN polymérase et l'ADN ligase. Une séquence correcte d'ADN est alors reconstituée (15, 18).

Figure 6: Fonctionnement du système MMR (18)

1.2.3.3 Impact de la mutation

La mutation d'un des gènes MMR n'est pas suffisante pour induire le développement d'une tumeur. En effet, chaque individu possède pour un même gène 2 allèles. Ces allèles sont identiques ou différents. Pour qu'une tumeur se développe chez un sujet porteur d'une mutation d'un gène MMR, il faut donc que l'autre allèle soit à son tour inactivé dans la future cellule tumorale. En effet, avec un seul allèle fonctionnel, la cellule peut réparer les erreurs de réplication. Mais si le 2^{ème} allèle, dit sauvage, est à son tour inactivé suite à une mutation la correction des erreurs de réplication n'est plus possible.

La mutation sur le 2^{ème} allèle est une mutation dite somatique, contrairement à la mutation du 1^{er} allèle qui est une mutation constitutionnelle. La mutation somatique est d'autant plus fréquente dans les tissus à renouvellement rapide comme l'épithélium digestif. Les erreurs commises sont donc transmises aux cellules filles, et chaque cellule apporte son nouveau lot d'erreurs à chaque réplication. Ainsi, de générations en générations, le génome comporte un nombre accru de mutations. Les gènes qui comportent des séquences d'ADN répétitives sont plus difficiles à répliquer fidèlement. Ce sont ces séquences qui sont le plus souvent siège de mutations. La survenue d'un cancer peut en particulier être favorisée lorsque les mutations touchent des gènes impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire (11, 20).

- Le modèle de Knudson et Comings

Ainsi, l'inactivation du système de réparation dans le syndrome HNPCC obéit au modèle des 2 événements successifs de Knudson et Comings : une altération constitutionnelle suivie d'une altération somatique (17) (Figure 7).

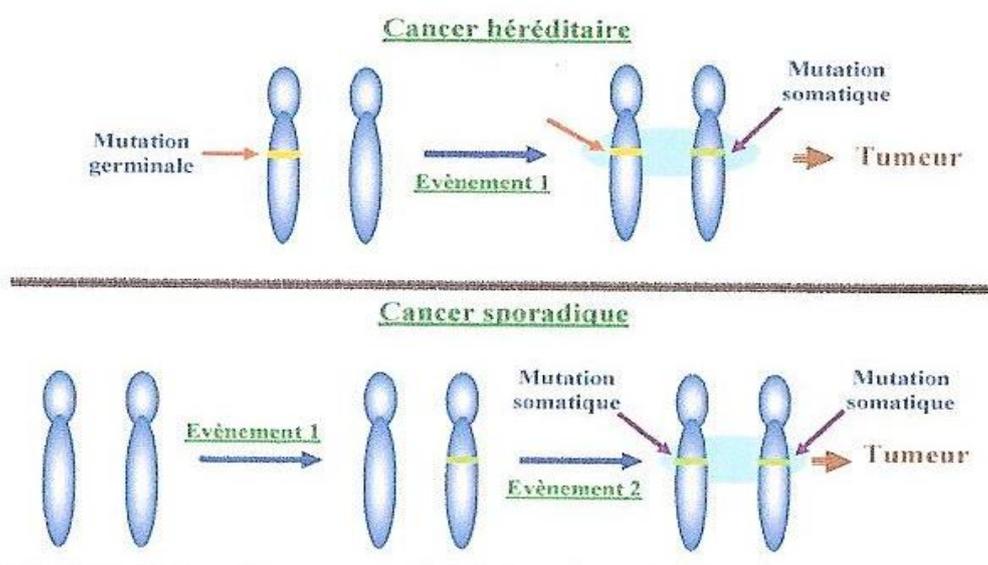


Figure 7: Le modèle de Knudson et Comings (14)

Selon le modèle, il faut deux altérations génétiques du même gène dans une même cellule pour déclencher la survenue du cancer. Dans les cas de « prédispositions génétiques » au cancer, une étape du processus de cancérisation est franchie d'entrée, puisque l'individu possède la 1^{ère} mutation dans toutes ses cellules dès la naissance. Il suffit donc de l'apparition d'une 2^{ème} mutation sur le même gène, mutation provoquée par des radiations, des agents chimiques ou l'alimentation, pour être à l'origine du développement d'une tumeur (21).

Dans le syndrome de Lynch, la mutation constitutionnelle d'un des gènes MMR entraîne la synthèse d'une protéine non fonctionnelle, mais le 2^{ème} allèle sauvage compense cette perte de fonction en maintenant le système MMR fonctionnel. En revanche, lorsque l'allèle sauvage est muté, le système compensateur est défectueux. Si l'ADN polymérase commet des erreurs lors de la réplication d'autres gènes cibles, les 2 allèles étant mutés, il n'y aura pas de réparations de l'erreur, d'où la possibilité de développer des tumeurs. L'inactivation du système MMR contribue donc indirectement à la transformation maligne en empêchant la correction des erreurs de réplication de l'ADN au cours de la division cellulaire (17).

1.2.3.3.1 Les différents types de mutations des gènes MMR

Actuellement, environ 500 mutations différentes ont été centralisées par l'*ICG-HNPCC*, dans une banque de données internationale. Elles sont consultables sur le site de l'*InSiGHT*. Environ 90 % des altérations du système MMR sont des mutations constitutionnelles des gènes *MSH2* (40 %) ou *MLH1* (50 %). Il est également décrit dans environ 10 % des cas des mutations germinales de *MSH6* et, à un degré moindre, de *PMS2* (2 %) (16). Quelques cas de méthylation germinale hémi-allélique des promoteurs de *MLH1* ou *MSH2* ont été rapportés, mais ils sont exceptionnels et rarement transmissibles (15).

Cependant, ces chiffres ne reflètent pas exactement l'incidence réelle des mutations sur les gènes MMR : en effet, la plupart des groupes ne recherchent des mutations que des principaux gènes *MSH2* et *MLH1* ce qui entraîne une sous estimation des mutations sur d'autres gènes, les méthodes de détection des mutations différent selon les groupes, et il existe une hétérogénéité des mutations selon l'origine ethnique (16).

Environ 20 % des familles ayant un syndrome HNPCC typique sans mutation délétère détectable de *MSH2* et *MLH1* ont un remaniement génomique du gène *MSH2* impliquant un ou plusieurs exons et le plus souvent la région promotrice du gène. Le gène *MSH6* serait impliqué dans environ 4-5 % des familles, de même que les remaniements génomiques du gène *MLH1*.

Une mutation délétère constitutionnelle d'un des gènes MMR principaux est donc à l'origine d'environ 70 % des cas de syndrome HNPCC. La cause des autres cas est en revanche peu ou pas connue. De nombreuses études ont été réalisées afin d'identifier de nouveaux gènes, parmi 2 groupes de gènes candidats : des partenaires des gènes *MLH1* ou *MSH2* participant au processus de la réparation des mésappariements de l'ADN (*PMS2*, *MLH3*, *MSH3*, *PMS1*, *EXO1*, *MBD4/MED1*), et des gènes qui jouent un rôle important dans la tumorigénèse des cancers colorectaux et pour lesquels des mutations somatiques ont été décrites (*TGF β2*).

Actuellement, aucune des études n'a permis de mettre en évidence une relation entre ces gènes et le syndrome HNPCC (22).

1.3 Spectre tumoral

Le spectre tumoral se définit comme l'ensemble des organes dont le risque de cancer est augmenté par une prédisposition génétique (23).

Le spectre tumoral du syndrome HNPCC est étendu : les tumeurs siègent principalement au niveau digestif (côlon-rectum, estomac, ou intestin grêle), gynécologique (utérus et ovaires) et urinaire.

1.3.1 Définition du cancer

Le cancer est une prolifération incontrôlée de cellules se développant anormalement au sein de l'organisme. La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse est la résultante d'altérations génétiques qui vont progressivement dérégler les systèmes de contrôle de la cellule. Les cellules saines, qui sont l'élément de base des tissus, naissent, se divisent et se renouvellent d'une façon ordonnée en suivant un programme précis défini par leur patrimoine génétique. Ce processus permet à l'organisme de conserver son équilibre. Il arrive cependant que certaines cellules perdent leur capacité de croissance contrôlée : elles se divisent et prolifèrent à l'infini et de façon incontrôlée. Elles vont alors former une grosseur appelée tumeur (21).

Il existe différents types de cancers. Ceux se développant dans le cadre du syndrome de Lynch sont des carcinomes c'est-à-dire que le cancer se développe à partir des cellules épithéliales formant le tissu de revêtement interne d'un organe (côlon, endomètre).

1.3.2 Le côlon et le rectum

1.3.2.1 Anatomie et physiologie colorectale

Le gros intestin, appelé aussi côlon, est situé dans la cavité abdominale où il prend la forme d'un U renversé. Il mesure environ 1.5 mètre de long (Figure 8). Il fait suite à l'intestin grêle dans la fosse iliaque droite, puis remonte le long de l'abdomen qu'il traverse dans sa partie supérieure, pour redescendre dans la fosse iliaque gauche. Il se poursuit ensuite par le rectum, et enfin 15 cm plus bas par le canal anal (23).

Le côlon se divise en quatre segments :

- le côlon droit ou côlon ascendant
- le côlon transverse
- le côlon gauche ou côlon descendant
- le côlon sigmoïde.

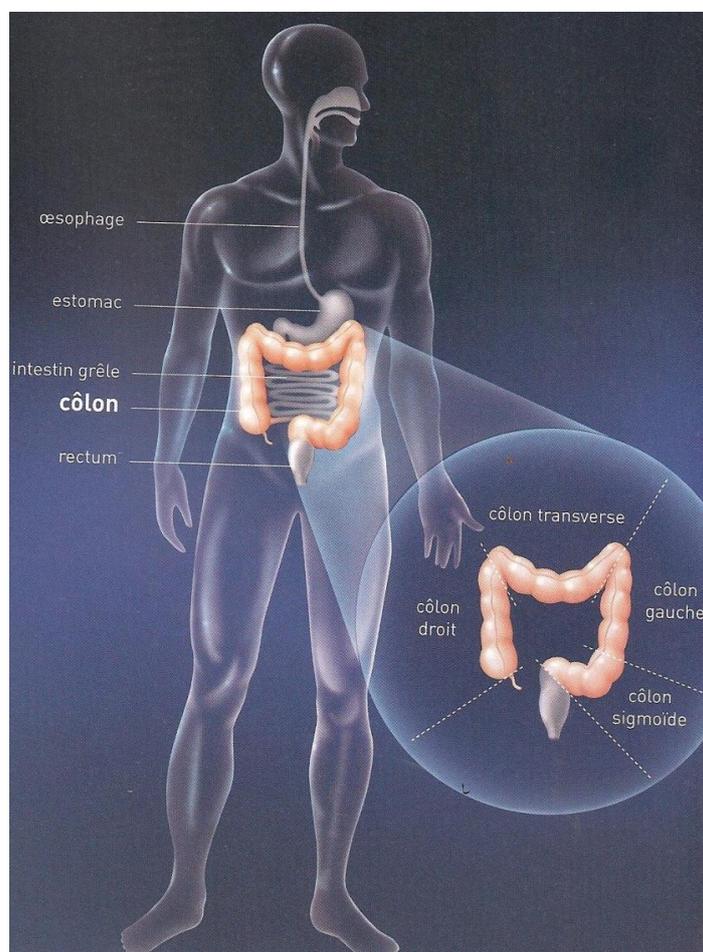


Figure 8: Le côlon dans le tube digestif et ses différents segments (23)

Le côlon a pour fonction principale de fabriquer les matières fécales. Après la digestion, l'intestin grêle transmet au côlon les déchets alimentaires sous forme liquide. Le côlon absorbe l'eau de ces déchets. Au fur et à mesure que les selles progressent dans le côlon, elles deviennent de plus en plus solides. Les selles passent ensuite dans le rectum avant d'être évacuées par l'anus (24, 25).

La paroi du côlon (Figure 9), comme celle du rectum, est constituée de quatre couches différentes :

- ✓ la muqueuse (couche la plus interne)
- ✓ la sous-muqueuse
- ✓ la musculuse (deux couches de muscles)
- ✓ la séreuse (couche externe)

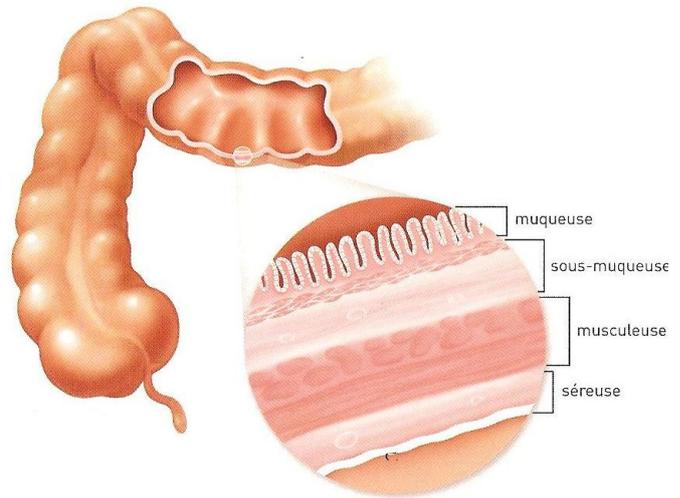


Figure 9: La paroi du côlon (25)

Un cancer peut se développer dans n'importe quelle portion du côlon.

Lorsqu'un cancer apparaît, les cellules cancéreuses sont d'abord peu nombreuses et limitées à la première couche du côlon, la muqueuse (Figure 10). Avec le temps, et si aucun traitement n'est entrepris, la tumeur s'étend plus profondément à l'intérieur de la paroi du côlon, à travers les autres couches. On parle de cancer invasif (26).

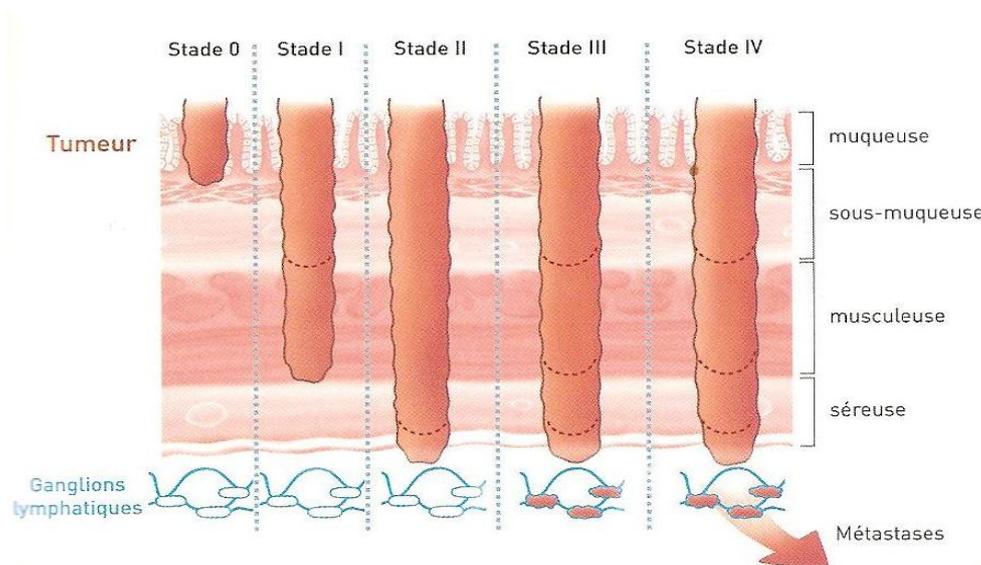


Figure 10: Evolution du cancer colorectal (24)

1.3.2.2 Cancérogénèse colorectale

Le cancer colorectal représente un modèle classique de cancérogénèse multi-étapes, caractérisée par l'apparition d'altérations génétiques successives qui sont responsables de la transformation d'une cellule épithéliale colique normale en cellule cancéreuse, selon la séquence adénome avec dysplasie, carcinome *in situ*, carcinome infiltrant (15) (Figure 11).

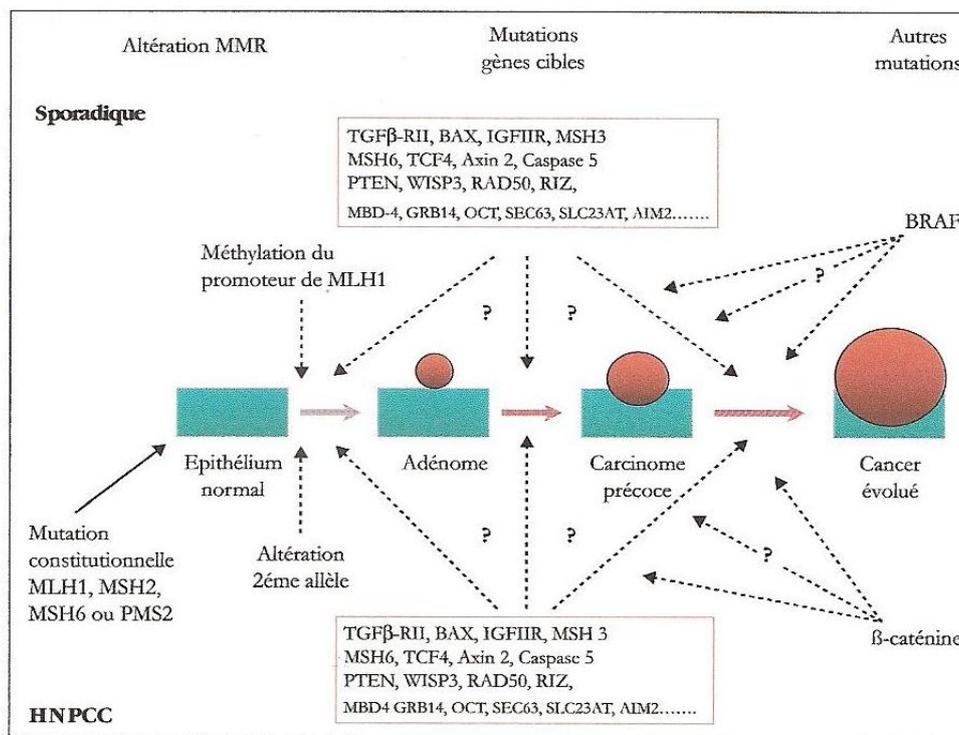


Figure 11: Cancérogénèse colorectale (15)

Les gènes impliqués dans la cancérogénèse colorectale, et qui sont mis en jeu dans les différents types de cancers colorectaux, appartiennent à 4 voies de régulation : la voie Wnt/wingless, la voie de KRAS, la voie du TGFβ et la voie de p53 (19).

La voie RAS/RAF/MAPK est une voie de signalisation intracellulaire qui intervient dans la régulation de la prolifération, de la survie, de la différenciation, de la migration cellulaire et de l'angiogenèse. Les principaux récepteurs de facteurs de croissance capables d'activer cette voie de signalisation sont l'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) et les autres membres de la famille HER, l'IGFR (*Insulin-like Growth Factor Receptor*) et le PDGFR (*Platelet Derived Growth Factor Receptor*).

L'EGFR est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase, présent au niveau de la plupart des cellules épithéliales (Figure 12). L'activation de l'EGFR intervient dans la prolifération et la migration cellulaire, l'angiogenèse et l'inhibition de l'apoptose. L'EGFR comprend trois domaines. La fixation des ligands spécifiques (EGF et TGFα) sur le récepteur

aboutit à l'activation de 2 voies de signalisations : la voie MAP kinase à laquelle appartiennent les protéines KRAS et BRAF et la voie PI3K/PTEN/AKT (19).

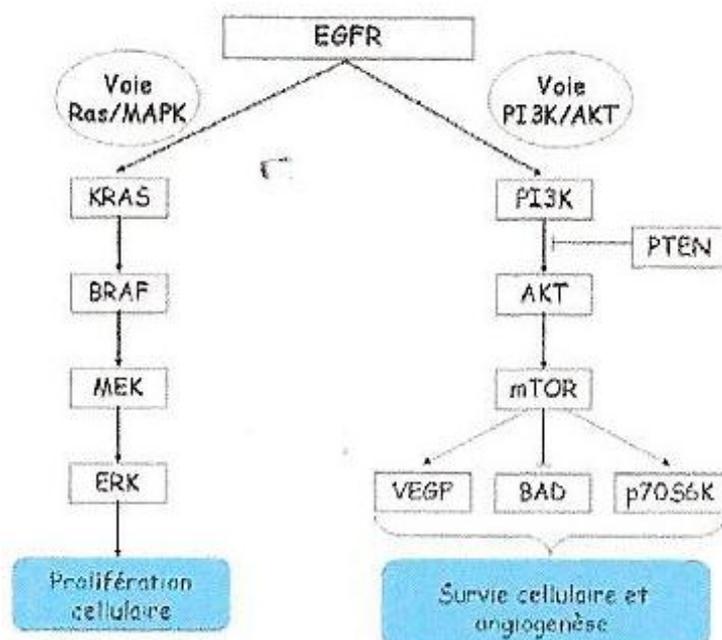


Figure 12: Voies de signalisations simplifiées des MAP kinases et PI3K/AKT (19)

Le gène *KRAS* intervient dans le contrôle du cycle cellulaire et l'organisation du cytosquelette. En cas de mutation du gène, la protéine est activée en permanence, cette prolifération incontrôlée contribuant à la dérégulation cellulaire.

De façon plus spécifique, les CCR survenant dans le cadre du syndrome de Lynch ne présentent que des mutations du proto-oncogène *KRAS* (mutation exclusive de *BRAF*) (19).

1.3.2.3 Du polype à l'adénocarcinome

Les CCR surviennent sur des adénomes préexistants. Les adénomes sont des lésions précancéreuses, bénignes et fréquentes, dues à une prolifération des cellules de la muqueuse colorectale. Ils se présentent visuellement comme une excroissance à la surface de la muqueuse que l'on appelle polype (27). Contrairement aux polypes hyperplasiques, seuls les adénomes sont susceptibles d'évoluer vers un cancer en passant par des stades successifs de dysplasie précédant la survenue d'un adénocarcinome, d'abord superficiel, puis éventuellement invasif dans la paroi (28, 29).

Il existe 4 variétés histologiques de polypes colorectaux bénins :

- le polype adénomateux ;
- le polype hyperplasique se présente comme un simple allongement des cryptes glandulaires dont le contour luminal prend un aspect festonné ;
- le polype juvénile est formé de tubes kystiques développés dans un chorion souvent inflammatoire ;

- le pseudo polype inflammatoire est formé de muqueuse et de tissu de granulation. Il représente un îlot résiduel isolé après cicatrisation d'ulcérations de RCH et de maladie de Crohn (28).

- Particularités du polype adénomateux

Il résulte de la prolifération des cellules des glandes de Lieberkühn. La classification de l'OMS distingue 3 sous types histologiques :

- l'adénome tubuleux (75%)
- l'adénome tubulo-villeux (20%)
- l'adénome vilieux (5%).

La prévalence des adénomes est élevée, augmentant avec l'âge. Seuls les adénomes peuvent se transformer en cancer. Le cancer invasif est précédé par une dysplasie (anomalie de la muqueuse colorectale). Deux types de dysplasie sont décrits : bas grade et haut grade. Tout adénome bénin est par définition en dysplasie de bas grade. La dysplasie de haut grade correspond au premier stade du cancer (28, 29).

L'adénome peut être sessile (Figure 13), pédiculé (Figure 14) ou même être à peine en relief dans le cas de l'adénome plan.

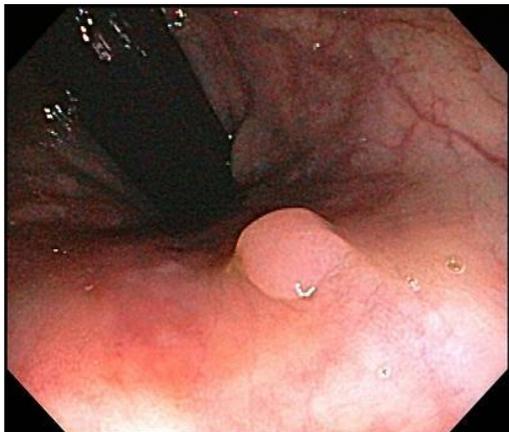


Figure 13: Polype sessile (26)



Figure 14: Polype pédiculé (26)

Le nombre d'adénomes observés chez les patients atteints de syndrome de Lynch est relativement peu élevé, mais ces adénomes dégèrent beaucoup plus fréquemment et surtout rapidement comparativement aux adénomes sporadiques (23). Alors que dans la population générale, il faut environ 10 ans pour qu'un adénome dégère en adénocarcinome, cette étape est beaucoup plus rapide chez les sujets porteurs d'une mutation d'un des gènes MMR, en général 2 à 3 ans (7).

▪ Symptomatologie

Les polypes adénomateux sont les seuls à devenir cancéreux. Leur présence est souvent asymptomatique, ce qui fait que la progression adénome – adénocarcinome passe inaperçue. Cependant, certains signes d'alarmes doivent orienter le patient vers une consultation médicale. Ses signes cliniques ne doivent pas être négligés, le cancer pouvant se révéler par :

- des douleurs abdominales d'apparition récente
- un trouble du transit intestinal d'apparition récente (constipation ou diarrhée)
- une anémie ferriprive
- un méléna ou des rectorragies (à ne pas confondre avec des hémorroïdes)
- une altération de l'état général
- une complication : occlusion intestinale ou perforation
- une tumeur abdominale (28).

1.3.2.4 Caractéristiques clinico-pathologiques du syndrome de Lynch

La séquence adénome – adénocarcinome est réduite dans le temps, puisqu'un adénome peut évoluer en 2 à 3 ans en adénocarcinome. Les adénomes plus souvent plans, sont donc plus difficiles à diagnostiquer (Figure 15).

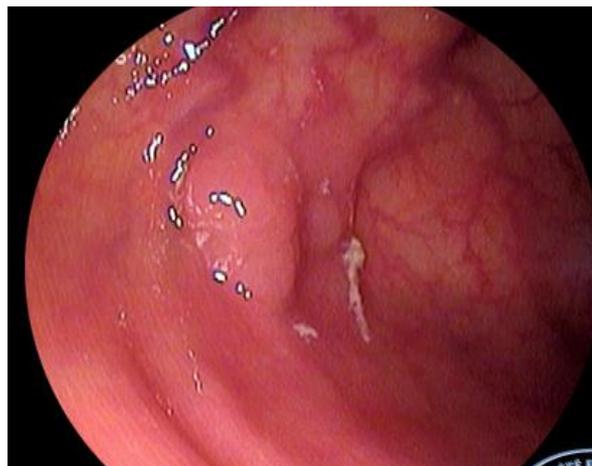


Figure 15: Adénome plan (30)

Les adénomes du syndrome HNPCC sont un peu différents des adénomes rencontrés dans la population générale : ils sont plus souvent situés dans le côlon droit, sont souvent petits et

plus souvent déjà en dysplasie de haut grade quand ils sont petits (=5 mm) ; enfin, ils peuvent être nombreux (27).

L'âge moyen au diagnostic d'adénocarcinome dans le cadre d'un syndrome HNPCC est de 42 ans, alors que dans la population générale, il est de 67 ans. Quatre pourcent des cas de cancer colorectal surviennent avant l'âge de 25 ans (23). 72 % des CCR sont localisés au niveau proximal, en amont de l'angle splénique chez les sujets HNPCC, contre 35 % pour les CCR sporadiques (16).

Sur le plan histologique, les tumeurs sont souvent peu différenciées, avec des cellules en bagues à chaton. Un infiltrat lymphocytaire tumoral est également fréquent (23).

Les tumeurs sont qualifiées :

- de polypoïdes ou exophytiques
- de type histologique mucineux (c'est-à-dire riche en mucus) ou à cellules indépendantes, ou de type médullaire (tumeur peu différenciée ou indifférenciée composée de massifs de cellules de grande taille, au cytoplasme éosinophile, avec une marge bien circonscrite et un abondant infiltrat lymphocytaire, à la fois péri et intratumoral)
- avec une nécrose extensive
- comportant de nombreux lymphocytes intra-tumoraux, avec au moins 5 lymphocytes intra épithéliaux par champ au grossissement 40
- une réaction de type « Crohn like » marquée généralement au niveau de la sous séreuse (19, 27).

1.3.3 Tumeurs gynécologiques : l'utérus et les ovaires

1.3.3.1 Anatomie et fonctions

▪ L'utérus

L'utérus est un muscle creux, à parois épaisses. Il est divisé en deux parties :

- une partie basse, située au fond du vagin : le col de l'utérus ;
- une partie plus haute : le corps de l'utérus, composé de l'endomètre et du myomètre.

C'est un organe à forte musculature qui augmente de volume pendant la grossesse puisque c'est dans l'utérus que l'embryon, puis le fœtus, vont se développer.

▪ Les ovaires

Les ovaires sont situés dans le bassin, de chaque côté de l'utérus. Ils ont pour fonction principale la production des ovules et des hormones (estrogène et progestérone) impliquées dans la régulation de la reproduction et le développement des caractères sexuels (31). La Figure 16 est une vue d'ensemble de l'appareil génital féminin.

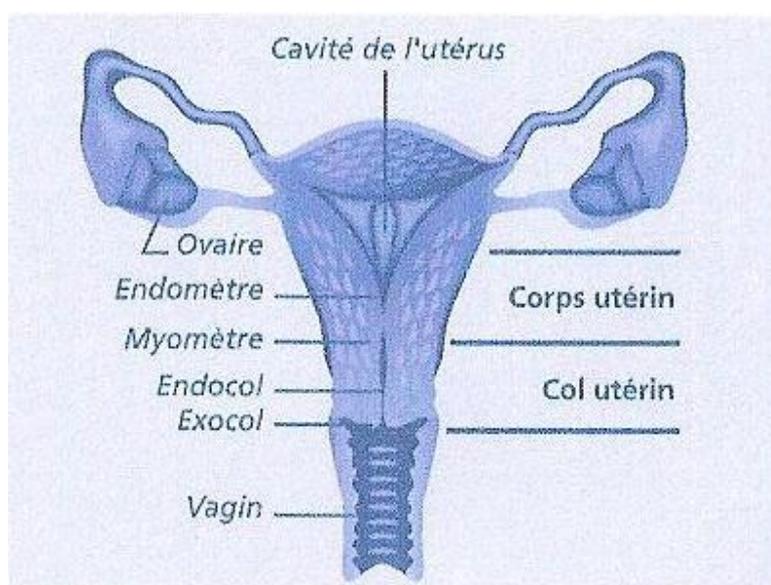


Figure 16: L'appareil génital féminin (31)

Chaque mois, chez les femmes en âge de procréer, l'un des ovaires libère un ovule, qui est ensuite acheminé vers l'utérus par les trompes de Fallope. Si l'ovule est fécondé, le fœtus se niche à l'intérieur de l'utérus pour y continuer son développement. S'il n'est pas fécondé, il est expulsé avec le flux menstruel, lors des règles (32).

Au fur et à mesure que la femme vieillit, les ovaires produisent de moins en moins d'hormones et ses cycles menstruels finissent par s'arrêter : c'est la ménopause.

Les ovaires sont constitués de trois types différents de cellules (Figure 17):

- les cellules épithéliales, qui forment la couche externe des ovaires;
- les follicules ovariens (=cellule germinale), situés sous les cellules épithéliales et à partir desquels les ovules sont fabriqués;
- les cellules qui forment le corps des ovaires, composé du stroma.

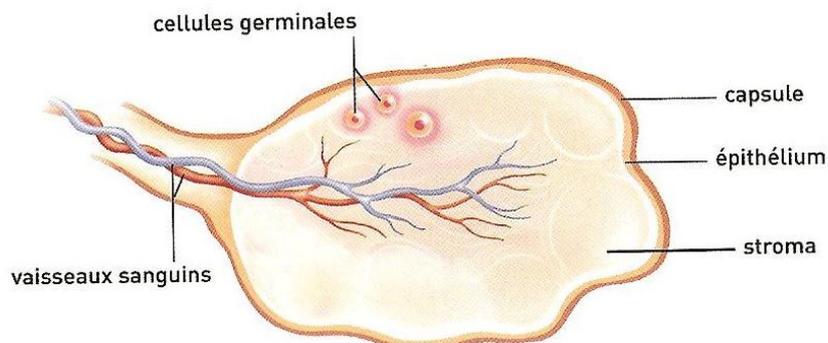


Figure 17: Coupe d'un ovaire (32)

Le syndrome HNPCC est caractérisé par des tumeurs gynécologiques, principalement de l'endomètre et des ovaires. Les tumeurs diagnostiquées sont des adénocarcinomes, se développant à partir de l'épithélium.

Le syndrome de Lynch est responsable de 6 % des cancers de l'endomètre et de 2 % des cancers de l'ovaire. L'endomètre représente le deuxième organe à très haut risque de cancer (33).

1.3.3.2 Cancérogénèse

La cancérogénèse des cancers endométriaux du syndrome HNPCC n'est pas encore connue avec précision. L'adénocarcinome semble survenir après une hyperplasie atypique et parce que des zones d'hyperplasie sont fréquemment observées à proximité du cancer. En revanche, la transition de l'état normal au cancer semble plus rapide. Cette propriété d'accélération du processus de carcinogénèse est une propriété partagée avec le cancer colorectal (34).

▪ Symptomatologie

Tumeur endométriale (31);

Le signe d'alerte principal est un saignement se manifestant le plus souvent en période post ménopausique ou en dehors de la période des règles lorsque la patiente n'est pas encore ménopausée (on parle de métrorragies). Cependant, il est parfois sous-estimé par la patiente, soit parce que la perte sanglante est minime, soit par négligence. Tout saignement survenant après la ménopause doit conduire à consulter son médecin et à pratiquer un certain nombre d'exams à la recherche d'une lésion. Quelquefois, il ne s'agit pas de perte de sang, mais de pertes troubles franchement purulentes provenant de la surinfection de la tumeur. Ces signes inquiètent plus rapidement les patientes, ce qui permet un diagnostic précoce.

Tumeur ovarienne (31);

Les signes cliniques sont souvent discrets, trompeurs, d'une grande banalité, peu inquiétants et n'attirent donc pas l'attention. C'est pourquoi le diagnostic ne se fait que tardivement, parfois lorsque les cellules cancéreuses ont atteint d'autres organes du bassin.

Néanmoins, quelques symptômes peuvent être révélateurs ; il peut s'agir de douleurs pelviennes, sourdes ou aiguës, réveillées par un mouvement brusque, ou encore des troubles des règles, ou des saignements chez une femme déjà ménopausée. Tout signe abdominal anormal, que ce soit une gêne, une envie fréquente et persistante d'uriner, une pesanteur ou une constipation, d'apparition récente et durant depuis plus d'un mois, justifie une consultation médicale (32).

Mais, parfois, l'attention n'est attirée qu'au stade d'une tumeur déjà évoluée, par une augmentation de volume de l'abdomen, qui peut être due soit à la tumeur elle-même, soit à la présence de liquide dans le ventre, provoquée par une réaction du péritoine à la tumeur ; c'est l'ascite.

1.3.3.3 Spécificité du syndrome HNPCC

Chez les femmes qui présenteront successivement deux cancers du spectre, le cancer endométrial survient en premier dans 50 % des cas, en faisant un cancer sentinelle révélant la prédisposition et pouvant déclencher le diagnostic génétique et les propositions de dépistage préventif des CCR.

▪ Histologie

On a longtemps considéré que les cancers de l'endomètre du syndrome HNPCC présentaient peu de différences histologiques avec les cas sporadiques. Des données plus récentes ont modifié cette vision. Même si l'histologie majoritaire est l'adénocarcinome endométrioïde (86 % des cas), les tumeurs non endométrioïdes (adénocarcinomes papillaires séreux, adénocarcinomes à cellules claires et tumeurs mixtes mülleriennes) semblent plus fréquentes que dans la population générale (34).

Les tumeurs de l'ovaire sont souvent épithéliales, mais avec des formes endométrioïdes et mucineuses plus fréquentes que dans les cas sporadiques (35).

▪ Statistique

L'âge moyen du diagnostic de cancer de l'endomètre est de 47 ans (23), 15 % des cas surviennent avant 40 ans, 57 % avant 50 ans et 98 % avant 65 ans. Le cancer de l'endomètre concerne donc des femmes jeunes. Le risque annuel de développer un cancer endométrial est compris entre 1,5 et 2 % dans cette population, alors qu'il n'est que de 1 % pour toute la vie dans la population générale (35).

1.3.4 Les autres localisations du spectre tumoral

Les deux principaux sièges des tumeurs du syndrome de Lynch sont le côlon-rectum et l'endomètre. Cependant, il ne faut pas négliger d'autres localisations telles que l'estomac, les voies urinaires, l'intestin grêle, le cerveau ou encore les voies biliaires. Le risque de développer des tumeurs dans ces localisations est faible, mais il existe, comme le montre la Figure 18.

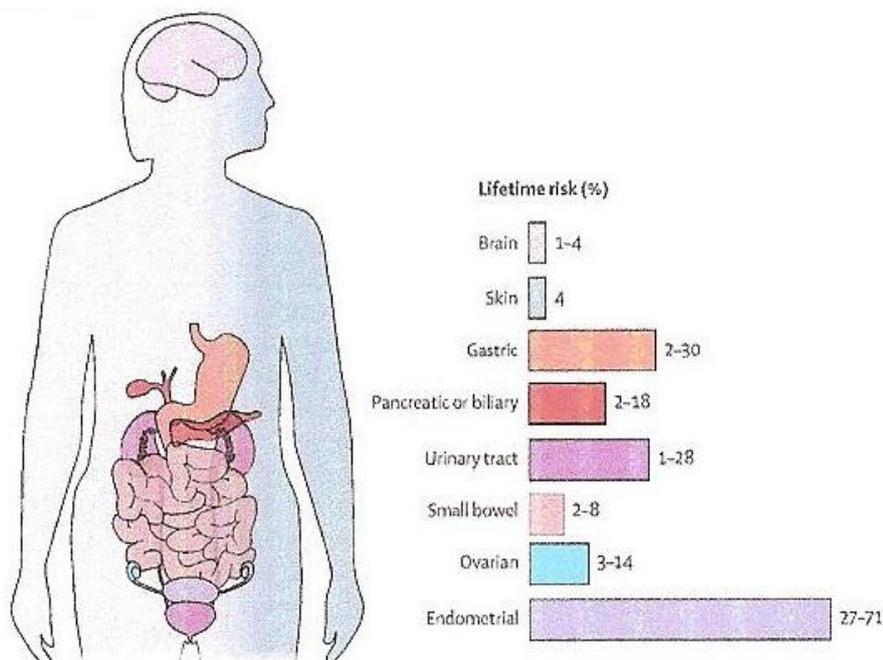


Figure 18: Localisation des tumeurs extra coliques du syndrome HNPCC (36)

L'âge moyen de survenue de ces cancers est respectivement de 49 ans pour l'intestin grêle, 55 ans pour les voies urinaires, 56 ans pour l'estomac et 50 ans pour le cerveau (37).

De nombreuses études ont estimé le risque de cancers chez les sujets atteints du syndrome HNPCC, cependant les résultats divergent assez fréquemment (5, 17, 22, 37). De manière générale, le risque de cancer extra colique, hormis l'endomètre, est faible. Néanmoins, ces localisations doivent être prises en compte ; en effet, le diagnostic d'un cancer des voies urinaires peut permettre le diagnostic d'un syndrome de Lynch dans une famille, et donc permettre de mettre en place une surveillance gynécologique et digestive spécifique (36).

1.4 Une pathologie inégale

1.4.1 Comparaison par rapport à la population générale

Le syndrome HNPCC prédispose donc les personnes porteuses de la mutation génétique à développer davantage de cancers par rapport à la population générale. Les cancers survenant dans le cadre du syndrome HNPCC se développent à un âge précoce, avant 50 ans voire plus tôt, alors que les cancers dits sporadiques sont diagnostiqués plus tard, vers 60-70 ans.

Le tableau II détaille l'estimation des incidences cumulées des différents cancers dans la population générale et chez les sujets atteints de syndrome HNPCC.

	Population générale	Syndrome HNPCC
Colorectal	0,2 % à 50 ans 2 % à 70 ans 4,5 % avant le décès	> 25 % à 50 ans 52 à 82 % à 70 ans
Endomètre	0,2 % à 50 ans 1,5 % à 70 ans	20 % à 50 ans 60-79 % à 70 ans
Intestin grêle	< 1 % à 70 ans	< 5 % à 70 ans
Voies urinaires	< 1 % à 70 ans	4-5 % à 70 ans
Ovaires	1 % à 70 ans	10-36 % à 70 ans
Estomac	< 1 % à 70 ans	13-15 % à 70 ans
Voies biliaires	< 1 % à 70 ans	2-8 % à 70 ans

Tableau II : Incidence des différents cancers dans la population générale et chez les sujets ayant le syndrome de Lynch (20)

1.4.2 Cancers multiples

Il n'est pas rare que les personnes atteintes du syndrome HNPCC développent plusieurs cancers au cours de leur vie. Les tumeurs sont alors qualifiées de métachrones ou synchrones. Elles sont dites synchrones lorsque plusieurs tumeurs de différentes localisations sont diagnostiquées jusqu'à six mois après le premier cancer. Elles sont dites métachrones lorsqu'on diagnostique un nouveau cancer chez une personne ayant déjà eut un cancer du spectre HNPCC dans un délai supérieur à six mois (7).

L'analyse des registres de patients HNPCC a révélé qu'environ 30 % des malades développeraient plusieurs cancers colorectaux. Le risque de développer un second cancer colorectal chez les malades atteints d'un premier cancer colorectal et opérés d'une colectomie a été estimé à 15 % à 10 ans et à 55 % à 20 ans (17).

Une autre étude menée par des chercheurs de l'INSERM de Marseille, a estimé que le risque de tumeurs métachrones du côlon, 20 ans après le premier cancer, est plus élevé lorsque le premier organe touché est l'endomètre (72 %), plutôt que le côlon ou le rectum (52 %) (38). Le risque de cancer de l'ovaire synchrone d'un cancer de l'endomètre est de l'ordre d'au moins 20 % dans le syndrome HNPCC (35).

1.4.3 L'étude ERISCAM

▪ Les pénétrances

Les risques de cancers sont habituellement exprimés en risques cumulés selon l'âge : ce sont les pénétrances. Le risque cumulé de cancer à 70 ans correspond au risque d'une personne de 20 ans de développer un cancer au cours de ses cinquante prochaines années. Ce risque ne reste pas identique tout au long de la vie, il diminue au fur et à mesure des années passées. Pour une personne plus âgée (> 20 ans), le risque est plus faible car calculé sur une période de vie plus courte (on retranche au risque initial le risque correspondant aux années vécues en bonne santé) (21).

▪ Objectifs de l'étude

Il est essentiel de connaître précisément les risques de cancer pour chaque localisation dans le syndrome de Lynch afin de conseiller au mieux les patients et leur famille et de déterminer la prise en charge optimale à leur recommander. Les premières études qui ont estimé ces risques n'ont pas tenu compte de la sélection des familles sur de nombreux cas de cancer et, de ce fait, ont largement surestimé les risques de cancer dans le syndrome HNPCC. Ainsi, les risques cumulés à 70 ans estimés par ces études, de l'ordre de 80 % pour le cancer colorectal et de 60-70 % pour le cancer de l'endomètre, sont substantiellement plus faibles. Des études ont été publiées plus récemment avec une approche méthodologique adéquate, mais elles portent sur un petit nombre de familles, soulignant la nécessité de conduire de plus vastes études.

Sous l'impulsion des Docteurs Bonaiti, Lasset, Olschwang et Grandjouan, une étude nationale multicentrique française a été initiée en 2004, avec pour objectif d'estimer de façon fiable et précise les risques des différentes tumeurs chez les sujets porteurs d'une mutation d'un gène MMR, en utilisant une méthode statistique corrigeant le biais de sélection des familles. Il s'agit de l'étude ERISCAM (Estimation des RISques de CANcer chez les porteurs de Mutation des gènes MMR) rassemblant les données de 537 familles françaises avec une mutation d'un gène MMR identifiée (248 familles avec un gène *MLH1* muté, 256 avec *MSH2* muté, 33 avec *MSH6* muté) et recrutées par les 40 centres de consultation oncogénétique participant à l'étude, tous membres du Groupe Génétique et Cancer (39).

1.4.3.1 Les résultats

Globalement, pour l'ensemble des 3 gènes, le risque cumulé de développer un cancer du spectre HNPCC à 70 ans est estimé à 45 % (intervalle de confiance à 95 % : 32-59) chez l'homme et 54 % (41-70) chez la femme.

Le risque de cancer colorectal à 70 ans est de 38 % (25-59) chez l'homme et 31 % (19-50) chez la femme. Le risque de cancer de l'endomètre à 70 ans est de 33 % (16-57) et le risque de cancer de l'ovaire à 70 ans de 9 % (4-31) (Figure 19) (40).

Les risques cumulés à 70 ans des autres localisations sont de :

- 1.9 % pour les voies excrétrices urinaires (0.3-5.3)
- 0.6 % pour l'intestin grêle (0.1-1.3)
- 0.7 % pour l'estomac (0.08-4.4)
- 0.6 % pour les voies biliaires (0.07-2.5).

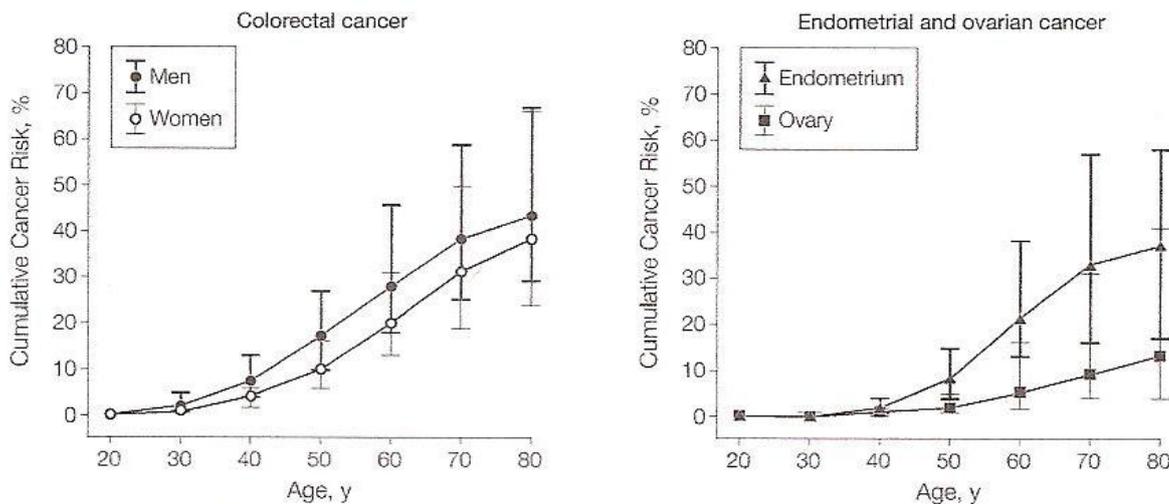


Figure 19: Risques cumulés des cancers du côlon, de l'endomètre et des ovaires, gènes MMR confondus (40)

Chez la femme avant 40 ans, le risque de cancer de l'endomètre n'excède pas 2 % et celui de l'ovaire 1 % (40).

- Inégalités hommes/femmes

Le spectre tumoral du syndrome de Lynch est vaste. Il montre un risque de cancers plus élevés chez la femme par rapport à l'homme, à cause des tumeurs gynécologiques qui sont spécifiques aux femmes. En effet, cette étude a évalué le risque des tumeurs du spectre large à 19 % à 50 ans et 55 % à 70 ans, plus élevé chez les femmes (65 %) que chez les hommes (42 %), et ceux du spectre étroit à 16 % à 50 ans et 49 % à 70 ans (33).

Le CCR est la première manifestation tumorale pour 89 % des hommes ayant un syndrome de Lynch, contre 66 % des femmes, avec alors un risque d'environ 50 % de présenter un cancer gynécologique dans les 5 années (33).

- Différence en fonction du gène

Les risques cumulés de développer un cancer du spectre HNPCC à 70 ans sont pour *MLH1* et *MSH2*, respectivement de 59 % et 57 %, contre 25 % pour *MSH6*.

Les risques cumulés de cancer colorectal à 70 ans sont pour *MLH1*, *MSH2* et *MSH6* respectivement de 41 %, 48 % et 12 %. Les risques cumulés de cancer de l'endomètre à 70 ans sont estimés à 54 % pour *MLH1*, 21 % pour *MSH2* et 16 % pour *MSH6*. En ce qui concerne le cancer de l'ovaire, les risques estimés à 70 ans sont de 20 % pour *MLH1*, 24 % pour *MSH2* et 1 % pour *MSH6* (40).

Les données concernant les autres localisations du spectre tumoral du syndrome HNPCC sont résumés dans le tableau III suivant :

Localisation	<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>
Estomac	6 (0.2-1.7)	0.2 (0-10)	0
Voies urinaires	0.2 (0-2.6)	2.2 (0.6-8)	0.7 (0-2.1)
Intestin grêle	0.4 (0.1-3)	1.1 (0-5)	0
Voies biliaires	1.9 (0-15)	0.02 (0-0.02)	0

Tableau III: Incidence cumulées des cancers extra-coliques du syndrome de Lynch en fonction du gène muté (40)

1.4.3.2 Premières constatations

ERISCAM est à ce jour la plus importante étude ayant estimé sans biais les risques de cancer dans le syndrome de Lynch. ERISCAM confirme des risques de cancer colorectal plus faibles que ceux initialement publiés par les études ne tenant pas compte du biais de recrutement des familles.

Elle montre que le risque de cancer colorectal et de l'endomètre sont beaucoup plus élevés chez les sujets porteurs de la mutation des gènes *MSH2* et *MLH1* par rapport à *MSH6*. Cela permet de proposer un dépistage et une prise en charge plus adaptée des sujets porteurs d'une mutation des gènes MMR (33, 39).

En effet, la chirurgie prophylactique gynécologique sera plus discutée chez une femme ayant une mutation du gène *MSH6* par rapport à une mutation des gènes *MSH2* ou *MLH1*, puisque le risque de cancers gynécologiques est proche de celui de la population générale.

Après avoir décrit le syndrome de Lynch, on s'intéressera à son diagnostic. Sa mise en évidence est une étape indispensable puisque ce n'est qu'à partir des résultats de l'analyse génétique que le diagnostic de ce syndrome est posé avec certitude.

2. Le diagnostic

2.1 Le diagnostic clinique

Le diagnostic du syndrome de Lynch est délicat. Il se fait en plusieurs étapes. Dans un premier temps intervient le diagnostic dit « clinique » qui permet de suspecter un syndrome de Lynch ; suivi du diagnostic moléculaire prémisses indispensable pour sélectionner les patients qui bénéficieront de l'analyse constitutionnelle des gènes, étape ultime au diagnostic.

2.1.1 Agrégation et histoire familiale

Comme l'ont décrit les docteurs Warthin et Lynch au XXème siècle, ce syndrome est suspecté lorsque plusieurs membres d'une famille ont, ou ont eut un cancer. Le syndrome de Lynch est soupçonné, face à ce que l'on appelle une agrégation de cancers ; c'est-à-dire que plusieurs membres d'une même famille ont un cancer du spectre tumoral, et si ce cancer apparaît à un âge relativement jeune. La première étape dans la recherche d'une prédisposition génétique aux cancers est la réalisation d'un arbre généalogique. Il peut être fait par tout médecin, mais le plus souvent il est réalisé par l'onco-généticien lors de la consultation de génétique.

- L'arbre généalogique (Figure 20)

L'arbre généalogique permet de retracer l'histoire familiale sur plusieurs générations.

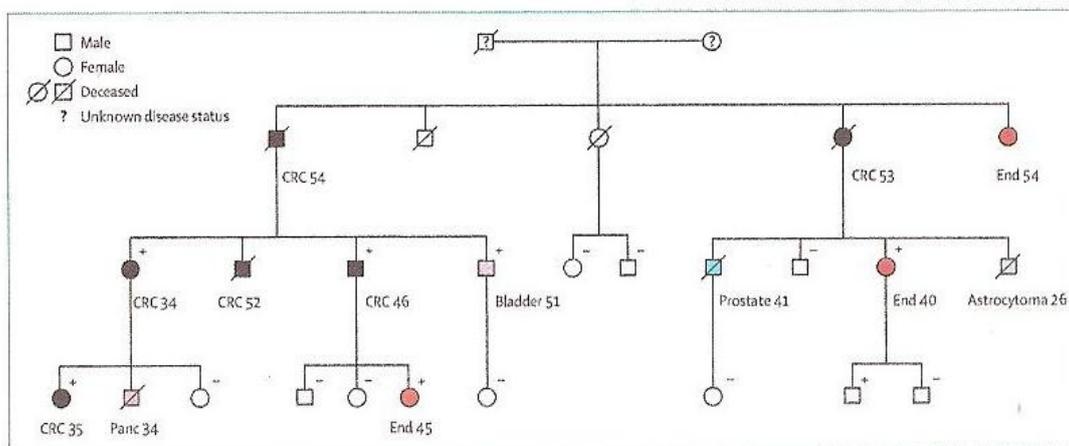


Figure 20: Arbre généalogique (36)

Ce processus de restauration des informations est long et difficile, il est nécessaire de relater les événements passés. Les renseignements fournis aux médecins doivent être aussi clairs que le peut la mémoire. Des informations médicales précises sont nécessaires, notamment le diagnostic médical (types de tumeurs avec si possible le compte-rendu d'anatomie pathologie et l'âge au diagnostic), les traitements qu'ils soient chirurgicaux ou pharmacologiques, mais également les suites de la maladie (décès ou rémission). De nombreuses embuches peuvent perturber ce travail comme l'ignorance des antécédents médicaux des membres de la famille, les querelles familiales ou l'éloignement.

2.1.2 Les critères d'Amsterdam

La découverte d'un cancer du spectre HNPCC chez un sujet jeune (âge inférieur à 50 ans), avec des antécédents familiaux, est évocatrice d'un syndrome de Lynch. La présence unique d'un cancer digestif ou gynécologique n'est pourtant pas suffisante pour poser le diagnostic. En effet, il n'existe pas d'expression clinique pathognomonique de ce syndrome.

En 1990, lors d'une conférence à Amsterdam, un groupe d'experts de l'IGC-HNPCC a énoncé des critères cliniques et familiaux permettant de suspecter ce syndrome. Ce sont les critères d'Amsterdam (33).

Critères d'Amsterdam I (41) : (1991)

- Cancers colorectaux diagnostiqués chez au moins 3 apparentés,
- Un individu atteint apparenté au premier degré aux 2 autres,
- Atteinte d'au moins 2 générations successives,
- Diagnostic à un âge inférieur à 50 ans chez au moins un des sujets atteints,
- Exclusion du diagnostic de PAF.

La sensibilité de ces critères, c'est-à-dire la probabilité que le sujet vérifie les critères sachant qu'il est porteur de la mutation, ont été estimée à 60 %. La spécificité, qui est la probabilité que le sujet ne vérifie pas les critères sachant qu'il n'est pas porteur de la mutation, varie de 40 à 80 %. La spécificité est donc privilégiée à la sensibilité. Seuls 1 à 2 % de l'ensemble des CCR remplissent les critères d'Amsterdam I (20).

Ces critères sont donc trop stricts, parce qu'ils ne prennent pas en compte les tumeurs extra coliques appartenant au spectre HNPCC. C'est pourquoi, une nouvelle définition du syndrome HNPCC est maintenant utilisée, ce sont les critères d'Amsterdam II.

Critères d'Amsterdam II (41) : (1999)

- Cancers colorectaux ou du spectre étroit du syndrome HNPCC (endomètre, urothélium, intestin grêle) diagnostiqués chez au moins 3 apparentés,
- Un individu atteint apparenté au premier degré aux 2 autres,
- Atteinte d'au moins 2 générations successives,
- Diagnostic à un âge inférieur à 50 ans chez au moins un des sujets atteints,
- Exclusion du diagnostic de PAF.

En utilisant ces critères révisés, la sensibilité augmente à 80 % au prix d'une baisse de spécificité qui devient inférieure à 50 %. La sensibilité reste insuffisante, le risque est de sous estimer le nombre de familles porteuses de cette prédisposition génétique (20).

▪ Les limites

Les critères d'Amsterdam permettent d'orienter le clinicien vers un possible syndrome de Lynch. Cependant, leur manque de sensibilité et de spécificité sont un risque d'écarter à tort les patients porteurs d'une mutation d'un des gènes du système MMR.

Certains patients valident ces critères individuels et familiaux, pourtant aucune altération des gènes MMR n'a été mise en évidence. Certains experts ont proposé de baptiser ces accumulations familiales de cancers du côlon : « syndrome X de prédisposition au cancer colorectal » (42).

Les critères d'Amsterdam ont des limites. En effet, certains sujets valident ces critères mais n'ont pas de mutations constitutionnelles identifiées. A l'opposé, d'autres sujets ne présentent pas ces critères mais des mutations sont retrouvées lors de l'analyse des gènes. Ces critères ne sont donc pas restrictifs pour la suite du diagnostic.

2.2 Le diagnostic moléculaire

2.2.1 Les tests de précriblage

Les critères cliniques basés sur la présence d'un cancer et d'antécédents familiaux sont insuffisants pour confirmer un syndrome de Lynch. Des recherches plus poussées doivent être entreprises, notamment la recherche d'anomalies génétiques. Ces investigations sont les prémices indispensables à l'analyse constitutionnelle des gènes du système MMR. Ces tests sont appelés test de précriblage somatique.

Le but est d'identifier un sous groupe d'individus suspectés d'être porteurs du syndrome HNPCC et de leur faire bénéficier de l'analyse constitutionnelle des gènes MMR. Les tests de précriblage sont indispensables car ils permettent de sélectionner les patients sur des critères plus précis et fiables que précédemment. Hormis leur grande efficacité en termes de précision et de fiabilité, il ne faut pas négliger le coût financier qu'engendrent ces investigations. En effet, le séquençage des gènes MMR est coûteux tant en matières premières qu'en personnels qualifiés. Leur durée d'exécution est également à prendre en compte. L'intérêt est donc de restreindre le nombre d'analyses, tout en ciblant les personnes susceptibles d'être porteuses d'une mutation des gènes MMR (43).

Les tests de précriblage font intervenir deux techniques. La première est la mise en évidence du phénotype RER ou MSI par PCR ; la seconde est l'immunohistochimie qui permet de mettre en évidence la perte d'expression de l'une des protéines du système MMR. Ces tests ne sont réalisés que sur les pièces anatomiques issues de sujets atteints de cancer du spectre tumoral.

Pour déterminer si les tumeurs doivent être analysées par ces deux techniques, des critères ont été établis en 1997 par l'*Early Detection Branch of the National Cancer Institute*, ce sont les critères de Bethesda (33).

2.2.1.1 Les critères de Bethesda

Les critères de Bethesda ne sont pas des critères cliniques permettant un diagnostic de syndrome de Lynch. Ce sont des critères qui permettent d'orienter le clinicien vers la recherche d'anomalies génétiques de type phénotype MSI et immunohistochimie.

Critères de Bethesda révisés en 2004 (41) :

- Cancer colorectal diagnostiqué à un âge inférieur à 50 ans
- Cancer colorectal diagnostiqué chez un individu avec antécédent personnel de cancer colorectal ou du spectre HNPCC, synchrone ou métachrone, quels que soient les âges au diagnostic
- Cancer colorectal avec caractéristiques anatomopathologiques évocatrices (faible degré de différenciation, architecture de type « médullaire », infiltration lymphocytaire dense du stroma tumoral) diagnostiqué à un âge inférieur à 60 ans
- Cancer colorectal diagnostiqué chez un individu ayant au moins un apparenté au premier degré atteint d'un cancer du spectre HNPCC diagnostiqué à un âge inférieur à 50 ans
- Cancer colorectal diagnostiqué chez un individu ayant au moins 2 apparentés au premier ou au deuxième degré atteint d'un cancer du spectre HNPCC quels que soient les âges au diagnostic.

La sensibilité des critères de Bethesda révisés est élevée mais leur spécificité est faible, de l'ordre de 20 % (20). Une évaluation a montré que seul un sujet sur 5 ayant ces critères a finalement un diagnostic biologique de syndrome HNPCC.

Les critères de Bethesda sont fréquemment utilisés pour déterminer si les tumeurs doivent être analysées par ces deux techniques. Toutefois, comme vu précédemment, ces critères sont imparfaitement sensibles pour le diagnostic du syndrome de Lynch, de sorte que de nombreuses équipes préconisent la réalisation systématique de ces deux techniques dans tout cas de cancer colorectal sporadique avant 60 ans, voire quelque soit l'âge s'il existe des antécédents au 1^{er} degré de cancer du spectre (15, 42, 44).

2.2.2 Le phénotype RER ou MSI

2.2.2.1 Définitions

- Les microsatellites

Le phénotype MSI (*MicroSatellite Instability*), anciennement dénommé phénotype RER (*Replication Error positive*), est très en faveur d'un syndrome de Lynch.

Le phénotype MSI correspond à une instabilité des microsatellites. Les microsatellites sont des séquences d'ADN constituées de motifs comportant un à cinq nucléotides répétés de 10 à 20 fois en moyenne. Ces séquences répétées font partie du génome et sont donc répliquées lors des divisions cellulaires. Les cellules ont cependant beaucoup de difficulté à répliquer fidèlement ces séquences. Cela est d'autant plus difficile quand le système de réparation des erreurs de l'ADN est défectueux. Les erreurs de répllication ont pour conséquence une

modification de la longueur des microsatellites, soit parce que l'ADN polymérase « manque » une répétition, soit plus rarement parce qu'elle en ajoute une (Figure 21). Le processus pouvant se reproduire à chaque division cellulaire, il y a un effet cumulatif et les erreurs successives aboutissent en général à un raccourcissement de la taille des microsatellites (45, 46).

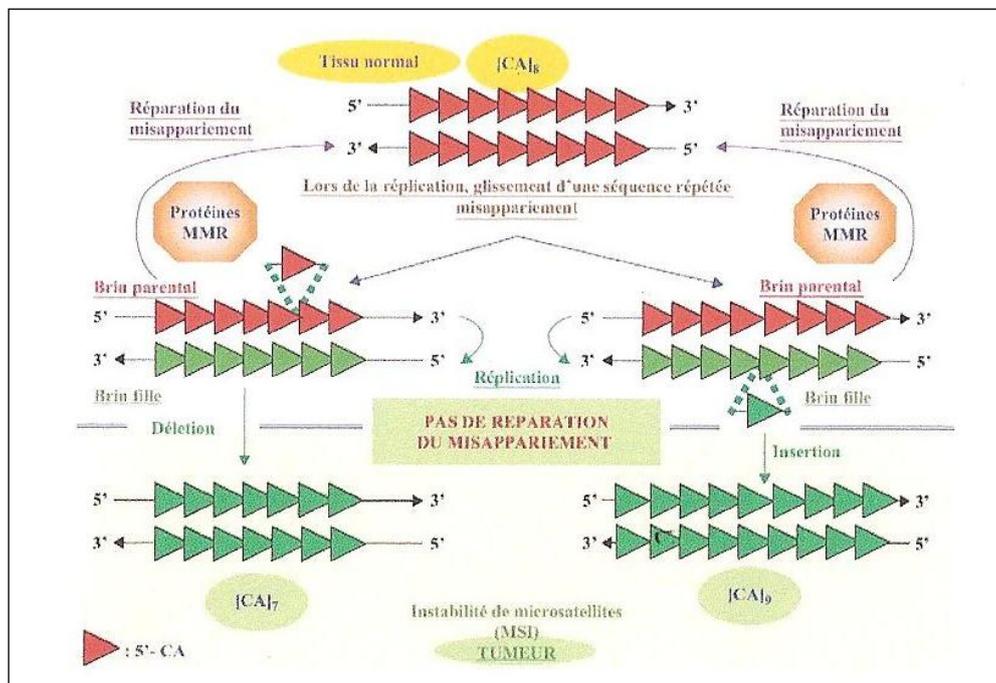


Figure 21: Principe général des mésappariements (37)

- Les gènes cibles d'instabilité

Les séquences répétées de type microsatellite sont un site privilégié de l'instabilité génétique des tumeurs MSI. Les microsatellites sont nombreux et présents dans tout le génome. Dans la majorité des cas, ils sont localisés dans des régions non codantes de l'ADN, (région intronique), sans qu'aucune conséquence de leur instabilité ne soit connue pour l'instant. Mais ils sont également présents dans les régions exoniques de certains gènes humains. Ces gènes présentant des mutations des microsatellites (délétions ou insertions d'une ou de deux bases), sont alors qualifiés de gènes cibles d'instabilité (15).

De nombreux gènes ont été identifiés comme gènes cibles d'instabilité, parmi eux le gène codant pour le récepteur de type II du TGF β , les deux gènes MMR humains *MSH3* et *MSH6*, ainsi que le gène de la protéine pro-apoptotique *BAX*. Ces gènes sont notamment impliqués dans différentes voies de signalisation comme la transduction du signal, l'apoptose (mort cellulaire programmée) et l'inflammation, la régulation de la transcription, la signalisation des dommages de l'ADN et leur réparation (15, 47).

Le premier exemple est le gène du récepteur de type II du TGF β . Il contient dans sa région codante une séquence répétée de 10 résidus adénine. La délétion ou l'insertion d'une ou de deux adénines, résultant d'une inactivation du système de réparation, conduit à l'absence de

ce récepteur, qui permet normalement la transmission d'un signal inhibiteur de la prolifération cellulaire (17). Le second exemple est le gène *BAX*. Il code pour une protéine mitochondriale intervenant dans une voie de l'apoptose. Ce gène contient une séquence de 8 résidus guanine. Dans environ 30 % des cas, la perte d'une guanine aboutit à un décalage du cadre de lecture, l'inactivation du gène et une protéine absente (favorisant alors la résistance à l'apoptose et participant ainsi à la carcinogénèse) (37).

Il est également nécessaire de préciser que les gènes cibles d'instabilité sont tissu-spécifiques, c'est-à-dire qu'ils sont différents entre les tumeurs MSI gastro-intestinales et les tumeurs MSI de l'endomètre (15).

2.2.2.2 Principe et réalisation

Cette technique est basée sur l'analyse comparative de plusieurs régions contenant des microsatellites, issue à la fois de l'ADN tumoral et de l'ADN normal d'un individu. Dans les tumeurs MSI, les séquences répétées sont particulièrement instables, du fait de l'accumulation d'erreurs de réplication de la polymérase, qui ne seront pas ou mal réparées à cause d'une déficience du système MMR. Les tumeurs MSI se caractérisent par l'apparition de nouveaux allèles dans leur ADN par rapport à l'ADN normal correspondant (19).

- Échantillon à analyser

La pièce anatomique (exérèse colique, rectale ou endométriale) est adressée fraîche au service d'Anatomie Pathologie puis fixée dans le formol à 4 % prédilué, tamponné à pH 7.2-7.4 et inclus en paraffine. Après avoir fait le diagnostic histologique de cancer, le pathologiste sélectionne un prélèvement contenant la tumeur. Plusieurs coupes tissulaires épaisses sont faites. La ou les zones tumorales sont repérées précisément sur une coupe colorée. L'ADN est ensuite extrait à partir des zones tumorales correspondantes (20).

- Marqueurs microsatellites

Une conférence internationale organisée par le *National Institute of Health* (NIH) en 1998 a standardisé cette technique de génétique moléculaire. Elle valide notamment un panel de cinq microsatellites recommandé pour réaliser ce test de précriblage : 2 marqueurs mono-nucléotidiques, répétitions d'un seul nucléotide, (BAT 25 et BAT 26) et 3 marqueurs di-nucléotidiques, répétitions d'un motif de deux nucléotides (D5S346, D2S123 et D17S250). Le polymorphisme de la taille de ces marqueurs nécessite de comparer systématiquement le génome tumoral au génome constitutionnel provenant de cellules saines (fragment colique sain ou leucocytes). Par définition, une instabilité sur au moins 2 de ces 5 marqueurs caractérise une tumeur appelée MSI. Au contraire, si aucune instabilité des microsatellites n'est retrouvée, la tumeur est qualifiée de MSS (MicroSatellite Stable) (37, 38).

Actuellement ce panel de 5 marqueurs n'est plus beaucoup utilisé. En effet, plusieurs études ont mis en évidence un certain nombre de défauts en particulier pour les marqueurs di-nucléotidiques. De ce fait, une nouvelle liste de marqueurs a été suggérée par une équipe Française; il s'agit de 5 marqueurs mono-nucléotidiques : BAT 25 (répétition de 25 adénosines), BAT 26 (répétition de 26 adénosines situées dans un intron du gène *MSH2*),

NR21, NR24 et NR 27 (43, 47). Les marqueurs mono-nucléotidiques sont quasi-monomorphes, ils présentent donc peu de variant de taille dans la population générale. Il n'est donc pas nécessaire de comparer la taille des microsatellites du tissu tumoral avec ceux du tissu sain. Par contre, les tumeurs sont considérées comme MSI lorsqu'au moins 3 de ces 5 marqueurs présentent une instabilité (19).

Ce panel de marqueurs permet d'établir le statut MSI d'une tumeur avec une sensibilité et une spécificité de 100 %, sans nécessité d'avoir recours à une analyse comparative de l'ADN constitutionnel des malades. Ils sont suffisamment sensibles pour détecter une instabilité microsatellitaire, en l'absence d'ADN normal, à condition que le contenu en cellules tumorales soit d'au moins 5 à 10 % (19, 38).

▪ Exécution

La recherche de l'instabilité des microsatellites consiste à en déterminer la longueur puis à comparer celle-ci avec une référence. Une courte séquence d'ADN (70 à 200 nucléotides) comportant le microsatellite à étudier est amplifiée par PCR puis la taille de l'amplicon est mesurée avec précision (Figure 22). Les méthodes actuelles, emploi d'amorces fluorescentes et séparation des produits de PCR par électrophorèse capillaire, sont précises au nucléotide près (20).

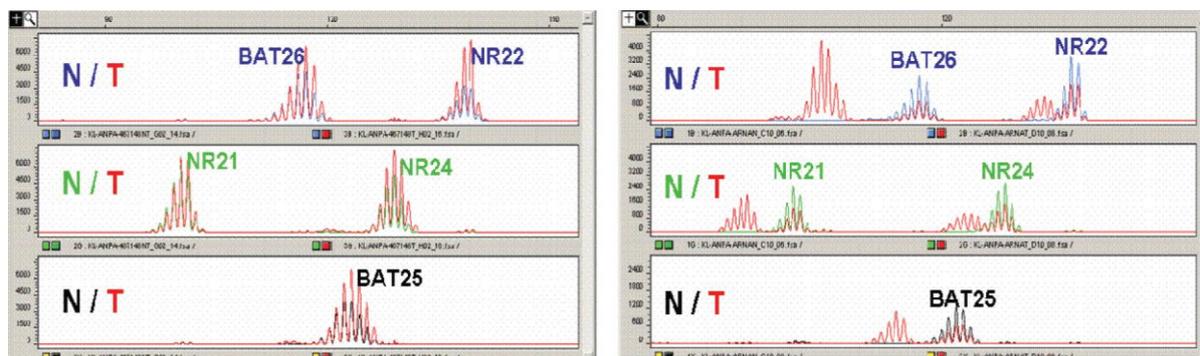


Figure 22: Mise en évidence d'une instabilité des microsatellites (33)

L'ADN extrait du tissu tumoral est comparé à celui du tissu normal homologue. Le décalage entre la migration d'ADN du tissu normal et tumoral suggère un profil MSI (à droite) et son absence un profil MSS (à gauche).

N : Normal ; T : Tumoral.

2.2.2.3 Intérêts et limites

- Intérêts du phénotypage MSI

Il est intéressant de déterminer le statut MSI d'une tumeur pour plusieurs raisons. La première est à visée diagnostique, afin de pallier le manque de sensibilité des critères d'Amsterdam utilisés jusqu'à présent pour la reconnaissance des malades porteurs d'un syndrome de Lynch. La seconde est quant à elle à visée thérapeutique. En effet, des études ont montré que les patients atteints de tumeurs MSI ont globalement un meilleur pronostic après chirurgie, que les malades ayant une tumeur MSS (43).

D'autres études ont montré que la réponse aux traitements chimiothérapeutiques est influencée par le statut MSI ou MSS d'une tumeur. Les données actuellement disponibles sur le phénotype MSI montrent qu'il semble être associé à l'absence de bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par 5FU/ acide folinique, voire à un effet délétère de cette dernière. Ces données sont à interpréter avec précaution et nécessitent d'être confirmées par des études prospectives randomisées (19).

- Limites

La durée de réalisation et le coût de cette technique ne sont pas négligeables. En effet, il faut avoir accès au patrimoine génétique ce qui nécessite d'extraire l'ADN du tissu tumoral. A noter que les échantillons tumoraux sont conservés par les pathologistes durant un minimum de 10 ans. Les résultats sont obtenus dans un délai de trois semaines, le coût est également élevé (472 euros).

De plus, découvrir un phénotype MSI ne rime pas systématiquement avec un syndrome de Lynch. En effet, environ 15 % des cas de CCR ont un statut MSI sans altération constitutionnelle du système MMR. Les CCR avec une instabilité des microsatellites, sans altération du système MMR, font partie des CCR sporadiques. Dans ce cas, il s'agit d'une altération somatique. Le mécanisme en cause dans le développement de ces cancers est une méthylation du promoteur du gène *MLH1* lié à la sénescence (27).

2.2.2.4 Score Ms path

Le score MsPath (*MicroSatellite instability by Pathology*) est un score anatomo-pathologique qui tient compte des critères anatomiques de la tumeur (Figure 23). Il permet d'identifier les CCR de phénotype MSI diagnostiqués avant l'âge de 60 ans. Ce score n'engendre pas de coût supplémentaire puisque ces renseignements sont fournis lors du bilan d'extension de la tumeur.

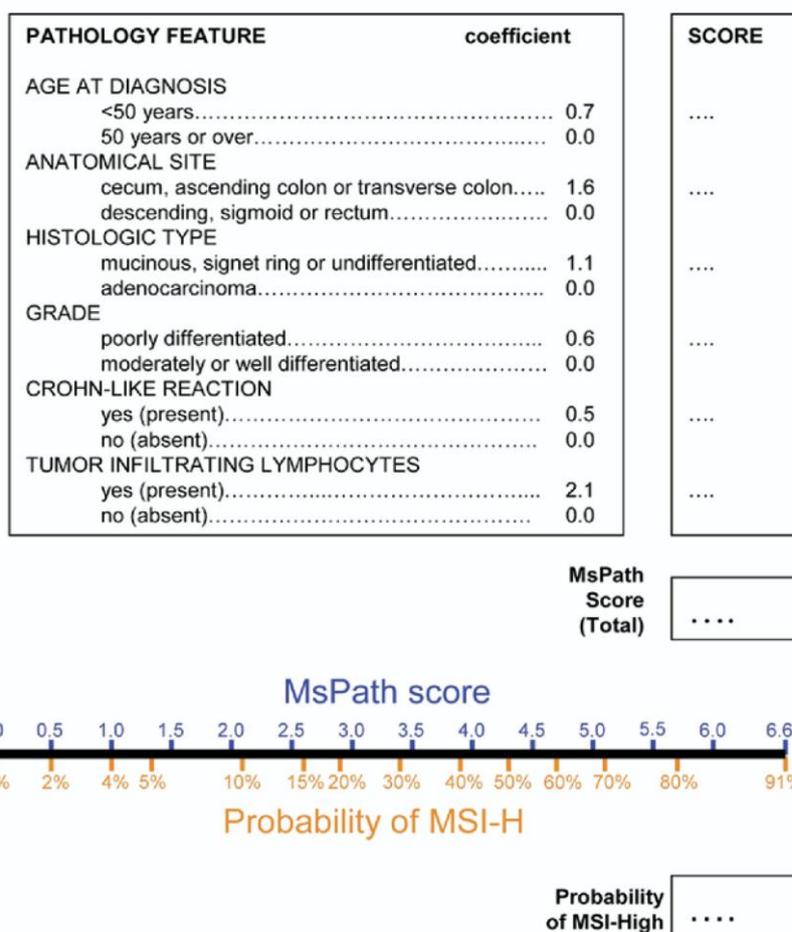


Figure 23: Le score MsPath (48)

A chaque critère anatomique, correspond un point. La somme des points donne le score MsPath. A partir de ce score, une échelle permet d'estimer la probabilité du phénotype MSI.

Cependant, ce score n'a pas été appliqué aux CCR diagnostiqués après 60 ans. Or, on sait que les malades atteints d'un syndrome de Lynch peuvent développer des CCR après 60 ans. L'autre principal inconvénient de ce score est qu'il ne permet pas de différencier un CCR sporadique d'un CCR héréditaire. Son utilisation reste donc limitée (19, 48).

2.2.3 L'immunohistochimie

2.2.3.1 Principe et réalisation

Cette technique permet d'étudier, sur une coupe histologique, l'expression tissulaire des protéines du système MMR. Le principe du test d'immunohistochimie (IHC) consiste à rechercher une perte d'expression d'une ou de plusieurs de ces protéines au sein des cellules tumorales par comparaison avec un témoin interne, habituellement la muqueuse colique normale. En effet, le processus de cancérisation est induit par la mutation somatique de l'allèle sauvage. Dans une tumeur HNPCC, les 2 allèles sont mutés, la protéine correspondante au gène muté n'est donc pas exprimée d'où une perte d'expression. Par contre, dans le tissu sain, la protéine est exprimée puisque l'allèle sauvage est fonctionnel (46).

▪ Echantillon à analyser

Comme précédemment, ce test n'entraîne pas de prélèvements supplémentaires pour le malade. L'analyse se fait directement sur un petit fragment de tumeur prélevé sur la pièce opératoire lors du diagnostic de cancer. La technique d'immunohistochimie peut être appliquée quel que soit le fixateur utilisé et en particulier dans les cas où l'étude en PCR est non réalisable du fait d'une fixation de la tumeur en liquide de Bouin (20).

▪ Les anticorps

L'expression des principales protéines du système MMR est actuellement étudiée à l'aide d'anticorps monoclonaux, disponibles dans le commerce depuis 1996, et dirigés contre les protéines de réparations des mésappariements de l'ADN : hMLH1, hMSH2, hMSH6 et hPMS2 (19).

▪ Réalisation

A l'état normal, les protéines du système MMR sont exprimées dans le noyau de nombreuses cellules de l'organisme ; en particulier dans l'intestin par les cellules du tiers inférieur des cryptes de la muqueuse, dans les lymphocytes du centre germinatif des follicules lymphoïdes, dans les lymphocytes et dans les cellules endothéliales du stroma de la tumeur (43).

La perte d'expression ne s'observe que dans les cellules tumorales, elle est dite somatique. La perte d'expression des protéines hMLH1 et hMSH2 est également qualifiée d'exclusive, c'est-à-dire qu'elle ne concerne qu'une seule des deux protéines. En revanche, en cas de perte d'expression de la protéine hMLH1, on observe une perte d'expression conjointe de la protéine hPMS2. De la même manière, l'extinction de la protéine hMSH2 s'accompagne d'une extinction de la protéine hMSH6 (49). A l'inverse, hMLH1 reste stable en l'absence de la protéine hPMS2 probablement du fait d'interactions avec d'autres homologues de MutL, tels que hPMS1 ou hMLH3 (19, 38).

Les protéines MMR sont de localisation nucléaire. Les anticorps anti-protéines MMR vont donc se fixer sur les noyaux des cellules, révélant donc un marquage coloré (brun) (Figure 24). A l'inverse, l'absence de marquage indique une perte d'expression de la protéine étudiée.

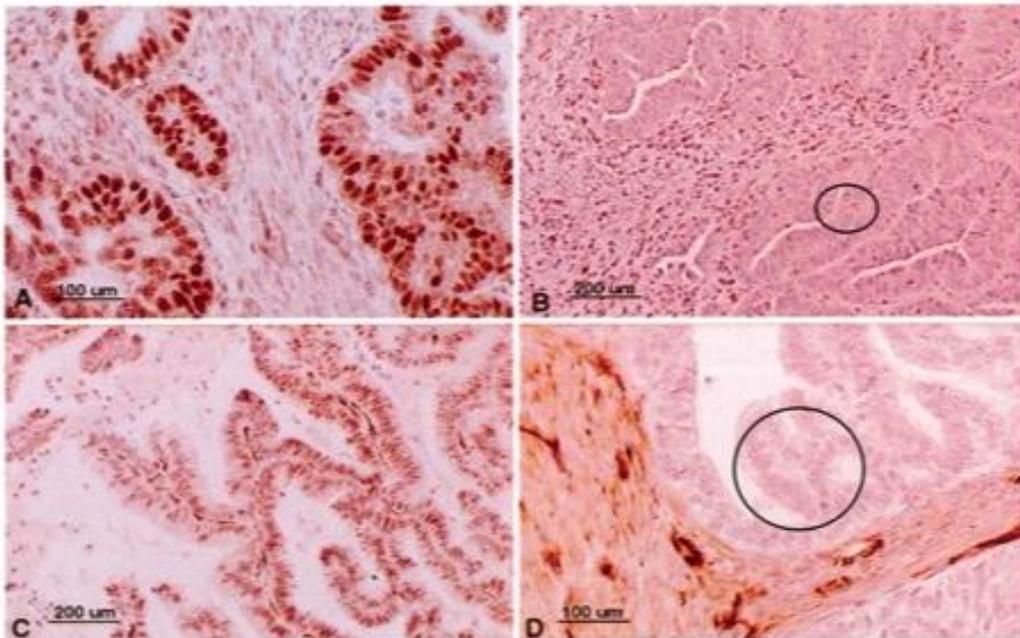


Figure 24: Marquage immunohistochimique (50)

A) Marquage normal pour la protéine MSH2, les noyaux des cellules sont bruns marquant la présence de protéine MSH2. B) Marquage négatif pour la protéine MSH2. Les noyaux des cellules tumorales (entourées) ne sont pas bruns, démontrant l'absence de protéine MSH2. C) Marquage normal pour la protéine MLH1, les noyaux des cellules sont bruns marquant la présence de protéine MLH1. D) Marquage négatif pour la protéine MLH1. Les noyaux des cellules tumorales (entourées) ne sont pas bruns, démontrant l'absence de protéine MLH1.

2.2.3.2 Avantages et limites de l'immunohistochimie

- Les avantages

L'IHC est une technique peu onéreuse (54 euros) et peu consommatrice de temps. Elle est utilisée en routine dans les laboratoires d'anatomie pathologie. C'est une technique extrêmement sensible (92 %) (43), utilisable même si l'on dispose de peu de matériel tumoral. Elle permet en outre de déterminer la protéine défectueuse, et d'orienter ainsi les généticiens vers le gène MMR à séquencer (19).

- Les limites

Les principaux inconvénients de cette technique sont le manque de standardisation et de reproductibilité. En effet, le fixateur utilisé varie selon les centres, et il y a des variations d'interprétations selon les observateurs. C'est pourquoi il est recommandé que les tests d'immunohistochimie soient réalisés dans des centres experts (19).

Des mutations faux-sens peuvent être à l'origine d'un test d'immunohistochimie négatif alors qu'il y a bien une mutation des gènes MMR (38). Cela se produit dans environ 10 % des cas, l'immunohistochimie est négative mais le test MSI positif. Ce cas de figure correspond généralement à la présence d'une mutation faux-sens, substituant un acide aminé par un autre, ne touchant pas l'épitope de l'anticorps utilisé en IHC mais altérant la fonction MMR (42, 43). La dernière possibilité à évoquer est un test IHC positif mais sans altération du système MMR. Dans ce cas, il s'agit d'une perte d'expression de la protéine MLH1 dû à une méthylation du promoteur du gène, visible uniquement dans les cancers sporadiques.

2.2.4 Comparaison des deux techniques

Les avantages et les inconvénients des deux techniques sont résumés dans le tableau IV.

MSI	IHC
Avantages	
Conséquence fonctionnelle de l'inactivation du système MMR indépendante du mécanisme, Caractère objectif, Standardisé.	Orienté sur la protéine et donc le gène en cause, Largement disponible, rapide et peu coûteux, Ne nécessite que quelques cellules tumorales, Contrôle morphologique. (témoin)
Inconvénients	
Disponibilité limitée, coût : 472 euros Résultat : 3 semaines, Extraction d'ADN, fixateur, Panel de sondes variables selon les centres, Problème de sensibilité, Non contrôle morphologique.	Caractère subjectif : nécessite d'être réalisée dans des centres experts, Types et panels d'anticorps variables, Dépend de la fixation, Sensibilité imparfaite : 90-100 %.

Tableau IV: Avantages et inconvénients des deux techniques (19)

La recherche d'instabilité tumorale (test MSI) et l'immunohistochimie des protéines MMR sont deux tests d'orientation, permettant d'apporter des arguments en faveur ou en défaveur d'une poursuite de l'analyse du patrimoine génétique :

- L'immunohistochimie et test MSI négatifs : la probabilité de syndrome de Lynch est extrêmement faible, inférieur à 5 % ;
- IHC et/ou test MSI positif(s) : la probabilité de syndrome de Lynch est considérablement augmentée. Dans ce contexte, une anomalie est identifiée dans près de 30 % des cas si la famille ne remplit pas les critères d'Amsterdam, et jusqu'à 90 % si ces critères sont remplis (42).

2.2.5 Avancées récentes pour l'identification du syndrome de Lynch

De nouvelles recherches en génétique moléculaire interviennent actuellement dans le diagnostic du syndrome de Lynch. Les recherches sont complémentaires aux tests de précriblage, elles ne sont en aucun cas une substitution. Elles permettent de cibler les personnes devant bénéficier d'une analyse constitutionnelle des gènes MMR en écartant les sujets atteints d'un cancer de phénotype MSI sporadique.

- Méthylation du promoteur du gène *MLH1* et cancer sporadique.

Le phénotype MSI n'est pas spécifique au syndrome HNPCC. En effet, environ 15 % des cancers sporadiques ont également un phénotype MSI. Il est le plus souvent provoqué par une méthylation du promoteur du gène *MLH1*, en relation avec un mécanisme de sénescence (vieillesse) de la muqueuse colique. Cette méthylation est un phénomène somatique survenant durant la carcinogenèse, sans rapport avec une éventuelle prédisposition héréditaire. Elle n'est pas transmissible. Elle entraîne la perte d'expression du gène *MLH1* et donc l'extinction tumorale de la protéine MLH1 en IHC. Il s'agit typiquement de malades âgés de plus de 60 ans. En effet, le risque de mutations somatiques des gènes MMR augmente avec l'âge. La recherche d'une méthylation du promoteur du gène *MLH1* est recommandée mais pas généralisée dans tous les laboratoires de biologie moléculaire, car la procédure est relativement lourde (42). On lui associe la recherche de la mutation du gène *BRAF*.

- Mutation du gène *BRAF*.

L'oncogène *BRAF* appartient à la famille des gènes RAF et participe à la voie de signalisation des MAP kinases. La mutation de *BRAF* est exclusive de celle de *KRAS* (19). Il existe un point chaud de mutation au niveau du quinzième exon du gène *BRAF*, qui représente plus de 90 % des mutations identifiées. Il s'agit de la substitution d'une valine en position 600 par un acide glutamique, appelé variant V600E. La région mutée correspond au domaine kinase de la protéine, qui est une serine/thréonine kinase. Cette mutation du gène *BRAF* est retrouvée dans plus de 80 % des cas de tumeurs de phénotype MSI lié à une méthylation du promoteur du gène *MLH1*. En revanche, elle est absente dans les CCR de phénotype MSI du syndrome de Lynch (46, 49). La mutation de *BRAF*, outre sa valeur prédictive négative, représente également un facteur de très mauvais pronostic (19).

Contrairement à la recherche d'une méthylation du promoteur du gène *MLH1*, la recherche d'une mutation du gène *BRAF* est relativement simple à réaliser techniquement. La recherche d'une mutation de *BRAF* est donc un outil complémentaire de criblage dans la mise en évidence d'un syndrome HNPCC. Cette recherche permet notamment de réduire de 20 % le nombre d'analyses constitutionnelles des gènes MMR (46, 49). La réalisation de cette analyse peut se limiter aux tumeurs de phénotype MSI associées à une extinction de la protéine MLH1.

Ces tests sont réalisés par des laboratoires spécialisés regroupés au sein de plateformes, réparties sur tout le territoire. Actuellement, on compte 28 plateformes effectuant des analyses de génétique moléculaire. Les analyses ont pour but d'orienter et d'affiner la démarche diagnostique des patients atteints de cancers.

Concernant le syndrome de Lynch, les plateformes réalisent trois tests comme le montre le tableau V.

	Nbre de plateformes effectuant les tests	Nombre de tests moléculaires réalisés		
		2008	2009	2010
Test MSI	22/28	4 531	5 299	6 174
Test MLH1	6/28	90	131	134
Test BRAF	17/28	444	430	693

Tableau V : Activité des plateformes de génétique moléculaire (51)

L'activité des plateformes pour les tests MSI et BRAF a augmenté respectivement de + 17 % et + 61 % entre 2009 et 2010 (51).

2.2.5.1 Résumé : arbre décisionnel

Le diagnostic de syndrome de Lynch est complexe. L'arbre décisionnel (Figure 25), est une aide précieuse pour juger de la pertinence ou non de réaliser l'analyse constitutionnelle des gènes MMR.

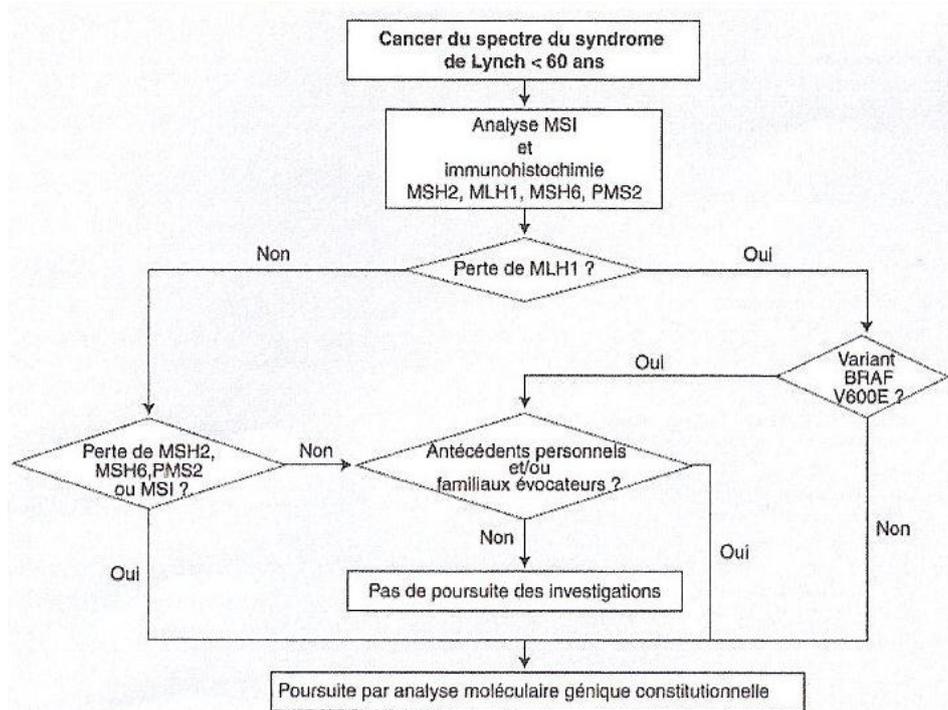


Figure 25: Suspicion de syndrome de Lynch: les tests de précriblage (42)

Les recommandations actuelles préconisent la réalisation conjointe des deux tests de précriblage somatique : IHC et détermination du phénotype MSI. La recherche de la mutation de l'oncogène BRAF est plutôt indiquée lorsqu'une perte d'expression de la protéine MLH1 a été découverte avec les deux tests précédents.

Lorsque les tests de précriblage sont positifs, la dernière étape dans le diagnostic de syndrome HNPCC peut être entreprise : l'analyse constitutionnelle des gènes MMR (38).

2.3 L'analyse constitutionnelle des gènes MMR

2.3.1 L'oncogénétique

2.3.1.1 Définition et objectifs

▪ Définition

L'oncogénétique est une discipline récente. Elle étudie les facteurs de risques génétiques de développer un cancer. L'oncogénétique concerne les patients atteints de cancers (cas index) mais également les personnes indemnes de cancers (les apparentés); elle intéresse toute la famille.

Cette nouvelle discipline s'est organisée dans les années 1990 suite à la mise en évidence des formes héréditaires de cancers d'abord par l'analyse des données familiales puis par l'identification des principaux gènes en cause dans les formes familiales de cancers. Les premières consultations de génétique se sont organisées en France sous l'impulsion du Groupe Génétique et Cancer qui s'est créé en 1991, au sein de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) (52).

▪ Les objectifs

L'oncogénétique a pour objectif premier de confirmer le diagnostic d'une prédisposition génétique aux cancers. Son rôle ne s'arrête pas au diagnostic, en effet, lorsqu'une prédisposition génétique aux cancers est découverte chez un individu, l'oncogénétique propose une prise en charge adaptée au patient. Elle fournit notamment un encadrement médical et un accompagnement individuel après la remise des résultats (consultation avec un psychologue). Elle aide également le sujet index à informer les sujets apparentés sur la prédisposition diagnostiquée ainsi que les moyens de prévention et de dépistage correspondant (53, 54, 55).

L'oncogénétique a eu un essor très important dans les années 2000, grâce au premier Plan cancer (2003-2007) initié par le gouvernement. Actuellement, le second Plan cancer (2009-2013) a émis de nouvelles mesures dans le but de renforcer et de développer la place de l'oncogénétique dans la prise en charge médicale des cancers. De nouvelles mesures ont été énoncées, parmi lesquelles la mesure 23.



Mesure 23 :

« Développer des prises en charge spécifiques pour les personnes atteintes de cancers rares ou porteuses de prédispositions génétiques ainsi que pour les personnes âgées, les enfants et les adolescents. »

Action 23.3: « Suivre les personnes à risque génétique. »



Le plan cancer prévoit notamment (56) :

- Un renforcement de l'information médicale auprès des patients et des médecins généralistes et spécialistes (gastroentérologues, gynécologues et urologues) ;
- Un renforcement des moyens des structures d'oncogénétique pour anticiper l'extension prévisible des consultations et des tests d'oncogénétique. En effet, fin 2008 un rapport publié par l'INCa, prévoit une augmentation de l'activité des structures d'oncogénétique dans les 10 ans à venir, avec un triplement des besoins pour les cancers digestifs (52);
- D'expérimenter des structures pilotes de coordination du suivi des personnes porteuses de prédisposition génétique ;
- Développer les analyses du phénotype tumoral MSI des tumeurs colorectales et de l'endomètre pour permettre de poser l'indication d'une consultation d'oncogénétique.

2.3.1.2 Les centres référents

La France métropolitaine et les départements d'Outre mer bénéficient de 117 sites de consultations, ils dépendent de 48 établissements, et sont répartis dans 76 villes (Figure 26). Cela permet de couvrir toutes les régions de France. La liste des sites de consultations d'oncogénétique est disponible sur les sites internet de l'INCa, la Ligue, et Orphanet (57).



Figure 26: Répartition géographique des différents sites de consultation (57)

Dans le Nord Pas de Calais, le site principal est basé au CHRU de Lille à l'Hôpital Jeanne de Flandre. Cependant l'équipe pluridisciplinaire d'oncogénétique ouvre également des consultations dans d'autres hôpitaux de la région : les Centres Hospitaliers de Boulogne sur mer, Lens et Valenciennes.

En parallèle, des consultations d'oncogénétique, il est nécessaire d'avoir des laboratoires qualifiés dans l'analyse des gènes de prédisposition aux cancers. Un réseau de 25 laboratoires, dont 2 à Lille, effectue des tests d'oncogénétique en France (52). Ils sont 15 à réaliser des analyses des gènes MMR pour le diagnostic du syndrome de Lynch (44). Le tableau VI montre les stratégies d'analyses de ces laboratoires en 2010 (57).

	Cas index étudiés		Cas index avec pré-criblage somatique		Analyse somatique : Analyse préalable de phénotypage de la tumeur	Analyse constitutionnelle des gènes MMR
	NB total	NB	%	Technique(s) utilisée(s)	Stratégie d'analyse	
Institut Curie Site Saint-Cloud	7	7	100 %	Recherche du statut MSI en biologie moléculaire et immunohistochimie des protéines MMR	Analyse globale	
Strasbourg CHU	17	17	100 %	Recherche du statut MSI en biologie moléculaire et immunohistochimie des protéines MMR En cas de perte d'expression de MLH1, recherche de la mutation BRAF V600E	Analyse orientée et hiérarchisée par le résultat de l'analyse somatique	
Lille CHU	113	103	91,2 %	Recherche du statut MSI par analyse de fragments et immunohistochimie des protéines MMR En cas de perte d'expression de MLH1, recherche d'une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1 et recherche de la mutation BRAF V600E par pyroséquençage	Analyse orientée et hiérarchisée par le résultat de l'analyse somatique	
Toulouse CLCC	73	58	79,5 %	Recherche du statut MSI en biologie moléculaire et immunohistochimie des protéines MMR	Analyse orientée et hiérarchisée par le résultat de l'analyse somatique	
Nantes CHU	59	40	67,8 %	Recherche du statut MSI en biologie moléculaire et immunohistochimie des protéines MMR Dans certains cas, recherche d'une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1 et recherche de la mutation BRAF V600E	Analyse globale	
Nancy CHU	45	30	66,7 %	Recherche du statut MSI en biologie moléculaire et/ou immunohistochimie des protéines MMR	Analyse globale	
Rouen CHU	180	105	58,3 %	Recherche du statut MSI en biologie moléculaire et immunohistochimie des protéines MMR	Analyse orientée et hiérarchisée par le résultat de l'analyse somatique	
Bordeaux CLCC	64	33	51,6 %	Recherche du statut MSI par typage allélique de motifs nucléotidiques poly-A (Bat25, Bat26, Bat40, NR21, NR27) et immunohistochimie des protéines MMR	Analyse globale	
AP-HP GH HEGP GH Cochin-Hôtel Dieu	110	53	48,2 %	Recherche du statut MSI en biologie moléculaire et immunohistochimie des protéines MMR	Analyse orientée et hiérarchisée par le résultat de l'analyse somatique	
Lyon CHU-CLCC Cancers fréquents	120	54	45,0 %	Recherche du statut MSI en biologie moléculaire et immunohistochimie des protéines MMR Dans certains cas, recherche d'une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1 et recherche de la mutation BRAF V600E	Analyse orientée et hiérarchisée par le résultat de l'analyse somatique	
AP-HP GH Pitié-Salpêtrière	89	34	38,2 %	Recherche du statut MSI en biologie moléculaire et/ou immunohistochimie des protéines MMR	Analyse globale	
Villejuif CLCC	78	27	34,6 %	Recherche du statut MSI par analyse de fragments et immunohistochimie des protéines MMR	Analyse globale	
Marseille CLCC	306	40	13,1 %	Recherche du statut MSI en biologie moléculaire puis immunohistochimie des protéines MMR En cas de perte d'expression de MLH1, recherche de la mutation BRAF V600E par séquençage	Analyse globale	
Montpellier CHU	71	9	12,7 %	Recherche du statut MSI en biologie moléculaire puis immunohistochimie des protéines MMR	Analyse globale	
Clermont-Ferrand CLCC	83	5	6,0 %	Immunohistochimie des protéines MMR	Analyse globale	
	1 415	615	43,5 %			

Tableau VI : Stratégie d'analyses des laboratoires d'oncogénétique en 2010 (57)

2.3.1.3 Les chiffres de l'activité d'oncogénétique

▪ Les pathologies digestives

L'activité d'oncogénétique n'a cessé de progresser depuis 2003 (Figure 27). En 2010, 22 489 consultations ont été dédiées au syndrome sein-ovaire contre 8 013 pour les pathologies digestives (syndrome HNPCC et PAF). Ces deux syndromes représentent à eux seuls 86,1 % de l'activité totale des consultations (57).

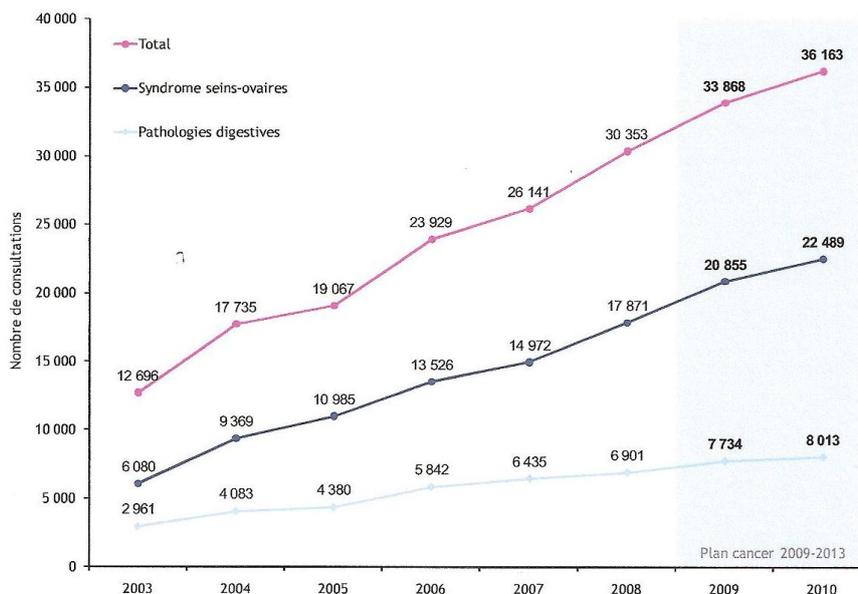


Figure 27: Consultations des pathologies digestives (2003-2010) (57)

Pathologies digestives : PAF et HNPCC

Total : Syndrome seins-ovaires, pathologies digestives et néoplasies endocriniennes

Le nombre de consultations dédiées aux pathologies digestives évolue très lentement depuis 2003, l'augmentation entre 2009 et 2010 étant de + 3,6 %, alors qu'elle était de + 12,1 % entre 2008 et 2009.

Malgré une augmentation continue d'une année sur l'autre, la progression des consultations liée aux pathologies digestives n'est pas suffisante. Le fonctionnement du dispositif d'oncogénétique n'est pas optimal quant à l'identification, la prise en charge et la surveillance des personnes prédisposées héréditairement à une pathologie digestive (57).

▪ Le syndrome HNPCC (57)

La Figure 28 montre l'évolution des prescriptions des tests MMR depuis 2003.

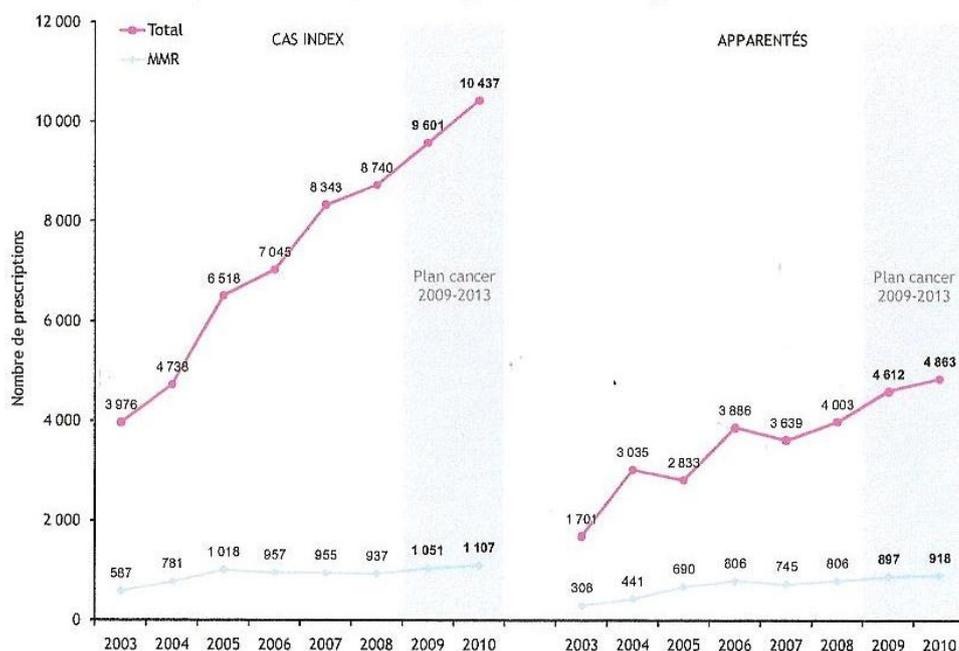


Figure 28 : Evolution des prescriptions des tests MMR (57)

Le tableau VII présente le nombre d'analyses effectuées et le pourcentage de mutations identifiées en 2010.

	Cas index	Cas apparentés
Nombre de cas étudiés	1 415	897
Nombre de mutations identifiées	279	365
Pourcentage moyen de mutations identifiées	19,7%	40,7%

Tableau VII: Analyses effectuées et mutations identifiées en 2010 (57)

Entre 2003 et 2010, 4 346 personnes porteuses d'une mutation MMR les prédisposant héréditairement à un risque élevé de CCR et de l'endomètre ont été identifiées (Tableau VIII).

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Total
Cas index	195	251	190	269	241	213	255	279	1 893
Cas apparentés	238	229	235	290	332	389	375	365	2 453
Personnes porteuses d'une mutation	433	480	425	559	573	602	630	644	4 346

Tableau VIII: Nombre de personnes identifiées entre 2003 et 2010 (57)

Les données en italique sont des estimations

2.3.2 La consultation d'oncogénétique

Cette consultation est indispensable avant l'analyse du génome d'un individu. Au cours de la consultation d'oncogénétique, différents points sont évoqués, notamment les caractéristiques de la maladie recherchée, les moyens de la détecter, les possibilités de prévention et de traitement.

2.3.2.1 Les indications

La consultation d'oncogénétique est retenue d'emblée pour tous les patients répondant aux critères d'Amsterdam II, ainsi que les sujets atteints de cancer du spectre HNPCC, pour lesquels les tests de précriblage (IHC et MSI) sont positifs. Si une perte d'expression de la protéine MLH1 est mise en évidence, le patient doit être âgé de moins de 60 ans.

Concernant les sujets pour lesquels l'indication d'une consultation d'oncogénétique n'est pas clairement établie, l'Unité de Consultation Pluridisciplinaire (UCP) de cancérologie examine les dossiers de chaque individu. L'UCP décide de la légitimité de proposer une consultation d'oncogénétique dans les cas suivants :

- Probabilité de cancer de type MSI supérieure à 50 % (à savoir : CCR avant 40 ans et/ou antécédent personnel de CCR ou de l'endomètre) ;
- Cancer MSI, dont l'âge au diagnostic rend peut vraisemblable une méthylation de l'ADN liée à la sénescence (diagnostic avant 60 ans);
- Cancer MSI ayant un antécédent au premier degré de cancer du spectre large.

Si la détermination du phénotype tumoral est impossible, les cancers diagnostiqués entre 40 et 60 ans sont discutés par l'UCP de cancérologie.

En revanche, sont exclus des indications de consultations d'oncogénétique, les CCR MSS après 40 ans, ainsi que les CCR MSI isolé après 60 ans. En effet, ces deux situations ne sont pas retenues comme associées à un risque fort de CCR génétiquement déterminé (38, 43).

2.3.2.2 Le déroulement

La consultation d'oncogénétique est longue (en moyenne 45 minutes), elle est prise en charge par la Sécurité Sociale. Elle accueille à la fois les individus atteints de cancers mais aussi les apparentés indemnes, les entretiens sont individuels.

Elle est codifiée et se déroule en plusieurs étapes. Différents professionnels de santé sont impliqués : le généticien, le conseiller en génétique et le psychologue. Le généticien est le professionnel de santé qui prescrit le test génétique. Le conseiller en génétique travaille en étroite collaboration avec le généticien, sous sa responsabilité. Il participe à l'activité de consultation seul ou en binôme avec le généticien. Il est chargé de traduire les données complexes de la génétique médicale en informations utiles et compréhensibles pour les patients. Il peut intervenir à tout moment dans la démarche, aussi bien lors de la réalisation de l'arbre généalogique, la remise des résultats ou le suivi (54). Le psychologue est présent tout au long de l'analyse génétique, son rôle est de soutenir les patients et de les aider dans leur choix. Sa présence est proposée systématiquement lors des tests présymptomatiques, c'est-à-dire lorsque la mutation est déjà connue dans une famille (21).

La recherche de gènes de prédisposition au cancer n'est pas une démarche anodine. Elle est longue (dure plusieurs mois) et peut avoir un impact psychologique. Avant de s'y engager, le patient doit être en mesure de prendre une décision réfléchie et éclairée. Les professionnels de santé fournissent les informations médicales et conseillent les patients dans leur démarche (21). Le patient reste libre de ses décisions.

Deux types de tests existent : le test chez le cas index et les tests présymptomatiques chez les apparentés c'est-à-dire en l'absence de tout antécédent de tumeur.

a) Cas index

▪ Première étape

Le premier entretien s'effectue avec le généticien et éventuellement le conseiller en génétique. La personne reçoit toutes les explications liées à la transmission, les risques du syndrome et la surveillance médicale appropriée. Le médecin expose également les modalités et les limites du test envisagé. En effet, la recherche d'une mutation peut ne pas aboutir du fait des limites technologiques. Ce premier contact entre l'oncogénéticien et le patient permet de connaître les motivations mais aussi les inquiétudes du patient.

Lors de cet entretien, le généticien construit l'arbre généalogique de la famille (21). A partir de celui-ci, il identifie le cas index, c'est-à-dire la personne qui a la plus forte probabilité d'être porteuse d'un facteur de prédisposition et chez laquelle doit être faite, si elle l'accepte, l'analyse génétique. Le cas index vu en consultation est toujours une personne atteinte d'un cancer. Le choix du cas index est important car il existe une grande diversité de mutations dans ce syndrome. Elles sont le plus souvent privées, c'est-à-dire différentes d'une famille à une autre. Il est donc primordial d'effectuer l'analyse génétique chez le cas index pour optimiser les chances de trouver la mutation (2).

Cette première consultation n'est pas décisive, le patient n'est pas tenu de se prononcer immédiatement sur son souhait de réaliser ou non ce test: un délai de réflexion est proposé.

Au terme de l'échange avec les médecins, le patient dispose de toutes les informations nécessaires pour réfléchir et se décider.

Lors de cette consultation, si le patient souhaite bénéficier de l'analyse, le médecin généticien prescrit le test génétique. La prescription d'une analyse génétique est établie dans 77 % des cas, cela signifie qu'une consultation d'oncogénétique n'aboutit pas obligatoirement à une analyse génétique, d'où l'intérêt du délai de réflexion (57). Le prescripteur a l'obligation de faire signer au patient un consentement éclairé (article R1131-4 du Code de la Santé Publique). Cette formalité a pour objectif de signifier au patient qu'il est libre de stopper les examens à tout moment (42).

Le médecin accompagne le prélèvement sanguin, de la prescription de l'analyse génétique, ainsi qu'un exemplaire de l'arbre généalogique anonyme en y précisant la place du cas index (20).

Des consultations intermédiaires peuvent avoir lieu, notamment si le patient est hésitant. Ces consultations sont d'ordre médical avec le généticien, ou d'ordre psychologique. L'intervention d'un psychologue est faite à la demande du patient.

▪ Deuxième étape

Les résultats sont rendus, lors d'une seconde consultation, par le médecin prescripteur de l'analyse (article L1131-1-3 du Code de la Santé Publique (42)). Ils ne sont en aucun cas rendus par téléphone, par courrier ou à un membre de la famille sauf cas exceptionnel (décès du cas index). Le patient peut refuser de connaître les résultats de l'analyse comme l'indique l'article R1131-19 du CSP « *la personne concernée peut refuser que les résultats de l'examen lui soient communiqués* », dans ce cas le refus est consigné par écrit dans le dossier de la personne (58).

L'analyse des gènes à la recherche d'une prédisposition génétique au cancer est une démarche fastidieuse et longue. Par définition, le délai de réponse correspond au délai moyen écoulé entre le moment où le prélèvement biologique est considéré comme analysable par le laboratoire et le moment où le compte rendu du premier résultat sur le premier prélèvement (donc vérification non comprise) est validé par le biologiste agréé et adressé au prescripteur. Le délai de réponse moyen est de 17-18 semaines (Figure 29) (57).

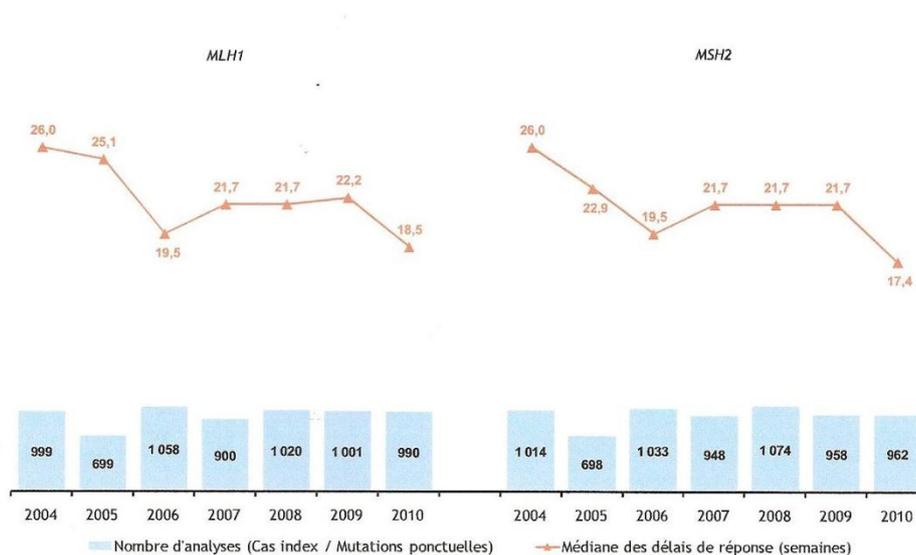


Figure 29 : Délais de réponse chez les cas index (57)

Il est important de préciser que si l'analyse du premier échantillon sanguin n'a rien révélé, les investigations à la recherche d'une mutation des gènes MMR sont stoppées. Par contre, si une mutation est découverte, un nouvel échantillon sanguin est demandé pour vérifier l'anomalie détectée.

Deux issues sont envisageables :

- Aucune mutation clairement délétère n'est identifiée : ceci ne permet pas d'exclure une prédisposition, en raison des limites technologiques des analyses des gènes, et de l'implication possible d'autres gènes inconnus à ce jour. Une surveillance est alors proposée à tous les apparentés proches sans savoir quels sont les sujets réellement à risque. Cette surveillance est adaptée en fonction des antécédents de chaque famille.

- Une mutation clairement délétère est identifiée : ceci permet de mettre en place un suivi spécifique et de proposer un test présymptomatique à tous les apparentés majeurs du cas index (42).

A la suite de cet entretien, le patient n'est pas livré à lui-même. Il peut bénéficier, s'il le souhaite, d'un soutien psychologique pour l'aider à accepter le résultat.

Le cas index a une lourde responsabilité, il est chargé de transmettre l'information à sa famille. La transmission de l'information médicale est régie par le Code de la Santé Publique. L'article L1131-1-2 de la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 précise que *«Préalablement à la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne, le médecin prescripteur informe celle-ci des risques qu'un silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés si une anomalie génétique grave dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins était diagnostiquée »* (58, 59, 60).

Le cas index a le devoir d'informer ses apparentés, s'il ne le faisait pas, il engagerait sa responsabilité civile. Il peut informer sa famille de deux manières : soit lui-même en étant aidé par un courrier du généticien résumant les enjeux du test génétique, *« L'information communiquée est résumée dans un document signé et remis par le médecin à la personne concernée, qui atteste de cette remise. »*, soit en demandant au généticien de le faire. Dans ce cas, il doit lui transmettre les noms et coordonnées des apparentés. *«Le médecin porte à leur connaissance l'existence d'une information à caractère familial susceptible de les concerner et les invite à se rendre à une consultation de génétique, sans dévoiler ni le nom de la personne ayant fait l'objet de l'examen, ni l'anomalie génétique, ni les risques qui lui sont associés. »* (59). Ces démarches sont parfois délicates pour le cas index, notamment quand les liens familiaux sont complexes (2).

b) Cas apparentés

Le test génétique chez un apparenté est réalisable dès lors qu'une mutation est identifiée chez un cas index. La réalisation d'un test génétique chez des apparentés asymptomatiques permet d'identifier les personnes porteuses de la prédisposition génétique et celles indemnes. Un résultat négatif chez un apparenté montre que ce dernier n'a pas de sur-risque de développer un cancer, le risque est proche de celui de la population générale. Par contre, l'identification des sujets porteurs de cette prédisposition génétique, permet la mise en place de mesures de dépistage, et donc de diagnostic précoce, voire de prévention (chirurgie prophylactique) afin de diminuer la morbidité et la mortalité (2).

La recherche d'une anomalie génétique chez un apparenté est régie par un encadrement légal strict. Il est interdit de contacter ou de convoquer un sujet apparenté qui n'a pas demandé explicitement à rencontrer un médecin généticien ou à réaliser une analyse génétique. La prise de rendez vous est une démarche qui se veut active et volontaire de la part de l'individu (38). La prescription de tests génétiques aux individus asymptomatiques n'est possible que dans le cadre d'une équipe pluridisciplinaire déclarée. Ils sont impossibles chez les individus

mineurs, sauf en cas de conséquence immédiate sur leur prise en charge médicale (article R1131-5 du Code de la santé publique). Dans le syndrome de Lynch, il n'y a pas de bénéfiques à effectuer l'analyse génétique chez un mineur car les mesures de prévention sont envisagées vers 20-25 ans (42).

La consultation d'oncogénétique chez un apparenté est différente de celle du cas index. Elle se déroule en plusieurs étapes.

- Première étape

La première consultation est d'ordre médical –psychologique. Les objectifs de cet entretien sont les mêmes que chez le cas index. Il s'agit d'informer et d'expliquer la pathologie aux apparentés, mais aussi de répondre aux éventuelles questions et appréhensions. La présence d'un psychologue est systématique. Un temps de réflexion est proposé au patient. S'il le souhaite, le généticien prescrit l'analyse génétique et le premier prélèvement est effectué au cours de ce rendez vous.

- Deuxième étape

Quelques semaines plus tard, le deuxième entretien a lieu avec le psychologue. Au cours de cet entretien, le psychologue vérifie les motivations du sujet, et s'assure que celui-ci veut poursuivre les démarches. Le psychologue s'attarde notamment sur les conséquences du test chez le sujet ; les impacts psychologiques et familiaux qu'entraînent cette démarche. Le psychologue décortique les réactions, émotions, anxiété et éventuelles fragilités psychologiques. Il évoque également l'avenir, le sentiment de culpabilité et la capacité pour le patient à diffuser l'information dans l'entourage familial (61, 62). Le patient a le droit de stopper à tout moment l'analyse génétique. S'il poursuit sa démarche, le second prélèvement est effectué, il sert de contrôle au précédent.

- Troisième étape

Les résultats sont rendus lors d'une troisième consultation par le médecin prescripteur. Contrairement au cas index, le délai de réponse est plus court. L'analyse dure en moyenne 4 semaines car la mutation est identifiée (57).

- ❖ Aspect assurantiels

Un test génétique positif n'a pas de conséquences sur les démarches d'assurance, que ce soit par augmentation des primes, ou diminution de la couverture. En France, la loi n°2002-303 du 4 mars 2002 protège de la discrimination sur la base des caractéristiques génétiques (12, 63). Entrée en vigueur le 6 janvier 2007, la convention AERAS (s'Assurer et Emprunter avec un Risque Aggravé de Santé) permet aux personnes ayant ou ayant eut un problème de santé de pouvoir emprunter (63).

2.3.2.3 L'analyse génétique

L'examen des caractéristiques génétiques d'un individu ne peut être effectué que dans un laboratoire autorisé et par des praticiens agréés (décret n°2008-321 du 4 avril 2008).

L'analyse consiste à rechercher sur l'ADN de l'individu des mutations délétères des gènes MMR. Pour cela, il est nécessaire d'avoir accès au patrimoine génétique de l'individu. Deux types d'échantillons peuvent être analysés : soit des leucocytes circulants obtenus par prélèvement sanguin (seules cellules sanguines contenant de l'ADN), soit des tissus obtenus par frottis jugal (42).

Rechercher la mutation à l'origine du syndrome HNPCC dans une famille est complexe. En effet, la mutation peut se trouver dans n'importe quel gène MMR et n'importe où dans ces gènes. La mutation peut être de différentes natures : mutation ponctuelle, réarrangement de petite ou grande taille. Il n'est donc pas simple d'entreprendre la recherche d'une mutation génétique (44). A noter que le gène *MLH1* comporte 19 exons (il code une protéine de 756 acides aminés) et le gène *MSH2* 16 (il code une protéine de 934 acides aminés).

Actuellement, il est recommandé d'analyser en premier les gènes *MSH2* et *MLH1* à la recherche de mutations ponctuelles. Si aucune mutation n'est identifiée, l'analyse se poursuit par l'étude du gène *MSH6* puisqu'il représente le troisième gène MMR impliqué dans ce syndrome.

Les exons à séquencer sont d'abord amplifiés par PCR. Les amorces employées sont choisies afin de permettre le séquençage de la totalité des exons et des jonctions intron-exon, régions fonctionnellement essentielles. La mise en évidence d'une mutation nécessite une confirmation lors d'un second séquençage sur une nouvelle extraction. De plus, la présence de cette mutation doit être contrôlée lors d'une seconde analyse réalisée sur un second prélèvement qui consiste à chercher spécifiquement l'anomalie observée précédemment (20). Les éventuelles conséquences de toute mutation observée doivent être évaluées avec soin. En effet, une mutation ponctuelle n'est pas systématiquement synonyme de maladies. Il est nécessaire de faire la distinction entre les véritables mutations délétères et les polymorphismes nucléotidiques (variant de l'ADN) sans conséquences appelés SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*). Les conséquences fonctionnelles d'un « variant » peuvent être évaluées par des études *in silico* ou la réalisation d'analyses fonctionnelles portant sur la protéine. La discrimination est parfois difficile, voire impossible : on parle alors de « variant de signification inconnue » ou VSI (42).

En l'absence de mutations identifiées, la recherche d'une anomalie complexe (grande délétion ou insertion) des gènes MMR est entreprise. On entend par grande délétion la perte d'un ou plusieurs exons voire d'un gène entier. Les grandes délétions ne sont pas décelables lors du séquençage. En effet, l'allèle sauvage étant présent, tous les exons sont amplifiés par PCR et séquencés ce qui masque l'anomalie de l'autre allèle. La recherche d'une grande délétion est fondée sur une méthodologie assez proche du phénotypage MSI. Cette technique est appelée MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Il s'agit, pour un gène donné, d'amplifier chaque exon avec des amorces fluorescentes dessinées afin de produire des fragments amplifiés (amplicons) de tailles différentes. Les amplicons fluorescents sont

ensuite séparés par électrophorèse capillaire et l'intensité du signal obtenu pour chacun est mesurée. Cette intensité est directement proportionnelle à la quantité d'ADN présente initialement. Ainsi si un exon est absent sur un chromosome, il donnera un signal deux fois moindre que les exons présents sur les deux chromosomes. Afin de mettre en évidence les cas de délétion complète d'un des allèles, un gène sans relation avec le syndrome HNPCC est utilisé comme témoin (20).

2.3.2.4 Impact psychologique

La réalisation d'un test génétique n'est pas sans conséquences psychologiques pour le patient. Les individus participant à cette analyse génétique ne vont pas réagir de la même manière aux résultats. Certains patients vont développer une angoisse, de l'anxiété ; d'autres passent par une phase dépressive avant de pouvoir accepter le résultat et de mettre en place le suivi diagnostique.

Deux cas de figure sont à envisager. Tout d'abord le résultat négatif ; l'impact est différent s'il s'agit du cas index ou des apparentés. Chez le cas index, un résultat négatif est source d'inquiétude ; si les critères cliniques sont présents (histoire familiale riche en cancer du spectre HNPCC) mais que la mutation n'a pu être détectée, il faut néanmoins envisager une prise en charge. Dans ce cas de figure, les tests présymptomatiques ne peuvent pas être entrepris car la mutation n'est pas identifiée dans la famille. Il est donc nécessaire de faire un suivi de toute la famille en ne connaissant pas le sur-risque de chaque individu face aux cancers. Un résultat négatif chez un apparenté provoque un soulagement, il n'a pas de sur-risque de développer un cancer du spectre HNPCC. Néanmoins, chez certains individus, une inquiétude peut persister quelques semaines après l'annonce du résultat.

Le second cas de figure est la remise d'un résultat positif, c'est-à-dire que le patient (index et apparenté) présente un risque accru de cancers du colon et de l'endomètre. Les individus réagissent différemment: un sentiment de détresse psychologique peut apparaître (tristesse, anxiété, inquiétude, découragement, injustice), d'autres prendront cette nouvelle comme une information positive pour eux et leur famille. Positive dans le sens qu'il existe des mesures de prévention et que le cancer peut être prévenu en respectant les mesures de dépistage existantes. De nombreuses questions vont se poser, notamment concernant l'avenir familial (culpabilité de la possible transmission de la mutation à la descendance, modification des relations au sein de la famille, tensions familiales), professionnel et social (64).

La détresse émotionnelle est appréciée par des mesures de dépression et d'anxiété. Pour cela, il existe différentes échelles de mesures ; la dépression est évaluée au moyen de l'échelle CES-D (*Center of Epidemiologic Studies Depression*), l'anxiété au moyen de l'échelle STAI (*State –Trait Anxiety Inventory*). La version française du CES-D est composée de 20 items, cotés sur une échelle en 4 points (0 à 3), dont l'étendue varie de 0 à 60. Le STAI permet d'évaluer deux niveaux d'anxiété : l'anxiété momentanée (=anxiété état, anxiété ressentie au moment du questionnaire) et l'anxiété habituelle (=anxiété trait, sentiment d'appréhension, nervosité et inquiétude ressentie habituellement). Il s'agit d'un questionnaire d'autoévaluation dont chacune des formes comporte 20 items, cotés sur une échelle en 4 points (1 à 4). Les scores s'étendent de 20 à 80, les plus élevés témoignant d'une anxiété plus forte (65). Une

échelle mixte, combinant anxiété et dépression, peut aussi être utilisé, il s'agit du score HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) (Annexe 1, 2 et 3).

Une étude américaine (66) a évalué l'impact psychologique des tests génétiques chez ces patients. Les patients, qu'ils soient porteurs ou non de la mutation, étaient soumis à un questionnaire 2 semaines puis 6 mois et 1 an après la remise des résultats de l'analyse génétique. Le questionnaire regroupait notamment les items du STAI, du CES-D ainsi que des questions concernant la qualité de vie et le sentiment de vulnérabilité personnel. Les résultats indiquent une augmentation de la détresse psychologique immédiatement après la remise des résultats, celle-ci s'atténuant après plusieurs mois.

Un résultat positif ne génère pas de conséquences psychologiques négatives à moyen terme. Néanmoins, il semble exister une période de vulnérabilité à très court terme, au moins pour certains individus. Il a été mis en évidence une augmentation transitoire des niveaux d'anxiété et de détresse dans les 15 jours suivant l'annonce d'un résultat positif alors qu'une diminution était observée chez les sujets reconnus non porteurs (52).

Le psychologue a une place importante dans la consultation d'oncogénétique, car il détecte les personnes fragiles psychologiquement et leur apporte un soutien. Malheureusement toutes les consultations d'oncogénétiques ne bénéficient pas d'un psychologue dans l'équipe d'oncogénétique.

Le diagnostic de syndrome de Lynch posé, il est nécessaire de mettre en place un suivi et une prise en charge spécifique pour les individus porteurs de cette prédisposition génétique. Dans cette dernière partie, on s'intéressera au dépistage et à la thérapeutique.

3. Le dépistage et la thérapeutique

Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif pour guérir ce syndrome, seule des mesures de dépistage et prévention permettent de diminuer la mortalité et morbidité par cancer.

➤ Définitions

La prévention se définit comme l'ensemble des moyens médicaux et sociaux destinés à éviter l'apparition d'une maladie ou à diminuer ses conséquences. Deux types de prévention existent. Tout d'abord la prévention primaire, son but est d'éviter l'apparition de la maladie, donc de diminuer l'incidence, en luttant contre les comportements à risques notamment le tabac, l'alcool et les mauvaises habitudes alimentaires. Cela fait partie intégrante du rôle du pharmacien en matière de Santé Publique. Puis la prévention secondaire regroupant la détection précoce et le dépistage. Elle s'adresse à une population, à priori, en bonne santé apparente. La détection précoce s'appuie sur la recherche et l'identification de signes cliniques (ce sont les signes d'alerte) ou de symptômes suggestifs de cancer. Quant au dépistage, son objectif est de détecter, au plus tôt, en l'absence de symptômes des lésions susceptibles d'être cancéreuses ou d'évoluer vers un cancer. Le dépistage peut être collectif dans le cadre d'un dépistage organisé, ou individuel selon les risques personnels (1). En ce qui concerne le syndrome de Lynch, le dépistage proposé est individuel.

3.1 Dépistage digestif

3.1.1 Examen de référence : la coloscopie

La coloscopie est l'examen de référence dans la détection des adénomes colorectaux, dans le syndrome HNPCC. La coloscopie est un examen médical souvent redoutée chez les patients. Il est source d'inquiétude et d'angoisse.

3.1.1.1 Principe et modalités

▪ Principe (27, 67, 68, 69)

La coloscopie (ou endoscopie digestive basse) est une exploration visuelle, qui sert à mettre en évidence des anomalies du côlon et du rectum. L'examen s'effectue le plus souvent sous anesthésie générale, lors d'une hospitalisation en ambulatoire.

Le gastro-entérologue introduit l'endoscope par l'anus et commence son exploration. L'endoscope se compose d'un câble souple d'un centimètre de diamètre et d'un mètre cinquante de long muni d'une camera à son extrémité distale. De l'air est insufflé dans l'intestin afin de déplier sa paroi et d'en explorer chaque centimètre carré. Un système de commande permet à l'extrémité de l'endoscope de pivoter pour aider la progression en suivant les courbures de l'intestin. Il progresse lentement dans le gros intestin, visualise la muqueuse et permet de repérer les polypes coliques.

La coloscopie est un examen diagnostique mais également thérapeutique. Elle permet la détection des polypes mais aussi leur exérèse. Les polypes (pédiculés) sont retirés grâce à « une anse de polypectomie » qui enserre le polype. Un bistouri, introduit dans un canal de l'endoscope, permet de sectionner et de cautériser la lésion suspecte. Lorsque les polypes sont plats, il est nécessaire de les soulever en leur injectant du liquide stérile sous leur base

d'implantation. Par contre si le polype est volumineux et inaccessible à une exérèse, une chirurgie est à envisager ultérieurement. Chaque prélèvement ou biopsie est ensuite analysé en laboratoire, de manière à en préciser le caractère bénin ou malin.

La coloscopie doit être complète, elle ne peut pas être remplacée par une sigmoïdoscopie, qui ne permet pas de voir le côlon ascendant, alors que les 2/3 des cancers coliques se développent dans cette partie du côlon dans le syndrome de Lynch.

▪ Les modalités (69)

La coloscopie est un examen performant et fiable, à condition que le côlon ait été préalablement nettoyé au moyen d'une purge. Il est impératif que le côlon soit débarrassé de son contenu, tout d'abord pour faciliter le passage de l'endoscope mais surtout pour permettre au médecin de visionner en intégralité la muqueuse colique. Si le côlon n'est pas bien nettoyé, le risque est de ne pas détecter les lésions précancéreuses.

Outre le lavage intestinal (ou purge) indispensable, il est également conseillé de faire un régime sans résidu les 2 à 3 jours précédant l'examen. Le régime consiste à supprimer de l'alimentation les aliments qui contiennent des résidus car les fibres peuvent restés collées sur la paroi du côlon lors de la purge et masquer des polypes lors de l'examen.

De manière générale, les aliments suivants sont à éviter :

- pain
- lait, yoghourt, fromage blanc
- tous les légumes verts, crus ou cuits : toutes les crudités évidemment
- tous les fruits, noix de toutes sortes et attention aux confitures à pépins (fraises, groseilles, kiwis, tomates, concombres..). Ces pépins peuvent se loger dans le colon et résister à la purge.
- ne pas manger de fromages dits « bleus » ainsi que ceux agrémentés de noix, herbes, ail.
- boissons : alcool.

Les suivants sont à favoriser :

- viandes, volailles, œufs, poissons, jambon blanc ou cru (non fumé)
- pâtes, riz blanc, semoule, pomme de terre (sans la peau)
- fromage à pâte cuite : beaufort, comté, emmental, gruyère.
- biscottes au froment
- gâteaux secs simples
- miel, gelées de fruits
- beurre, crème fraîche, margarine, huile
- boissons : eau plate, sirops de fruits, café, tisane, thé.

Dans le syndrome de Lynch, la qualité de la préparation est fondamentale car les lésions à détecter sont de petites tailles et souvent planes.

- Les six étapes clés pour une coloscopie de qualité (68)

La coloscopie est un examen de dépistage contraignant car elle nécessite au préalable des consultations médicales (gastro-entérologue et anesthésiste) et une préparation. Cependant, sa fiabilité et son efficacité dépassent largement les désagréments éprouvés.

1. La consultation initiale du gastro-entérologue est très importante. Elle permet d'expliquer le déroulement de l'examen et les gestes thérapeutiques éventuels. Sont également évoqués les modalités de la préparation en tenant compte de l'âge du patient, des pathologies et des traitements associés ainsi que les résultats et la tolérance des éventuelles préparations coliques antérieures.
Le patient est également tenu de faire une prise de sang avec NFS, plaquettes, VS, TP, TCA, créatinine et glycémie. Les résultats sont transmis à l'anesthésiste.
2. La consultation pré-anesthésique a lieu dans les 8 à 10 jours précédant l'examen. Cette consultation a pour but de faire le point sur d'éventuelles allergies et contre-indications à l'anesthésie, les traitements associés et de vérifier que le patient remplit les conditions d'une hospitalisation en ambulatoire compatible avec une sortie dans les heures suivant la réalisation de la coloscopie.
3. Le régime sans résidu 2 à 3 jours avant l'examen.
4. Une diète alimentaire dans les 12 heures précédant l'examen.
5. La prise fractionnée de la purge est à privilégier pour en améliorer l'acceptabilité et l'observance. L'idéal est une prise de la purge en deux fois avec une pause nocturne.
6. La dernière prise de liquide doit être faite 3 à 4 heures avant l'examen pour des raisons de sécurité anesthésiques.

3.1.1.2 Le lavage intestinal

Le lavage intestinal (ou purge) est l'étape indispensable de la préparation. La veille de l'examen, le patient ingère un liquide dont le but est de nettoyer le côlon. Il existe trois types de préparations coliques dont deux nouveaux (Citrafleet[®] et Colokit[®]) commercialisés depuis septembre 2010. L'évacuation d'un liquide clair et transparent traduit que la préparation est correcte. S'il reste du liquide transparent dans le côlon, il est aspiré lors de l'examen.

- Les PEG (PolyEthylène-Glycol) (70)

Ils ont été les premiers commercialisés (Colopeg[®], KleanPrep[®] et Fortrans[®]).

Il s'agit de laxatifs « doux » de type osmotique qui augmentent le volume des liquides intestinaux. Les macrogols sont de longs polymères linéaires sur lesquels sont retenues les molécules d'eau par liaison hydrogène. Ils ne sont pas réabsorbés par l'intestin ou le côlon mais éliminés avec les selles.

Les trois spécialités médicamenteuses se présentent sous forme de sachets à dissoudre dans de l'eau. Leur composition est proche : macrogol 3350 ou 4000 (Fortrans[®]), chlorure de sodium, sulfate de sodium, chlorure de potassium et bicarbonate de sodium.

Le principe repose sur l'ingestion de quatre litres de purge, idéalement en deux prises (trois litres la veille et un litre le matin de l'examen ou deux litres la veille et deux litres le matin de

l'examen). Le fractionnement de la purge permet une meilleure acceptabilité de la préparation par rapport à la prise unique (71).

Le Colopeg[®] et le Fortans[®] se présentent sous la forme de quatre sachets. Chaque sachet est à reconstituer dans 1 litre d'eau.

Le Klean-prep[®] se présente sous deux types de sachets: 4 sachets n°1 et 4 sachets n°2. Le sachet n°1 contient le PEG, alors que le sachet n°2 est un arôme vanille. La reconstitution s'effectue de la façon suivante : un sachet n°1 dans 1 litre d'eau, auquel est rajouté le sachet n°2 pour améliorer le goût de la préparation.

La totalité des 4 litres reconstituée doit être ingérée par le patient. Cette prise de quatre litres de liquide dans une journée est difficile d'autant plus que le goût est désagréable.

Le principal avantage de ces préparations est la quasi absence de contre-indications. L'occlusion intestinale, une altération grave de l'état général tel qu'une déshydratation ou une insuffisance cardiaque sévère, ainsi qu'un risque de perforation digestive sont les principales contre-indications à l'utilisation des PEG.

Le Moviprep[®] est un PEG particulier. Il s'agit d'une association de PEG (sachet A) et d'acide ascorbique et ascorbate de sodium (sachet B). La reconstitution s'effectue par une dissolution du sachet A et B dans un litre d'eau. L'avantage de cette préparation est la prise de liquide réduite à deux litres. Il est recommandé de boire un litre de liquide clair supplémentaire pendant la préparation. L'inconvénient de ce produit est qu'il n'est pas remboursé avec un coût de l'ordre de 20 à 25 euros.

- Les phosphates de sodium (70, 72)

Deux formes galéniques sont disponibles : la solution buvable et les comprimés.

Le Fleet Phospho-soda[®] est composé d'hydrogénophosphate de sodium et de dihydrogénophosphate de sodium. Il s'agit d'un laxatif irritant, pouvant entraîner des désordres hydro-électrolytiques.

Il se présente sous la forme de deux petits flacons de 45 ml à diluer dans 250 ml d'eau. Les deux flacons sont à absorber avec un intervalle d'au moins huit heures entre les deux prises. Il faut y associer l'ingestion d'au moins deux litres de liquide clair.

Le Colokit[®] est une nouvelle forme galénique de phosphate de sodium (Phosphate monosodique monohydraté (1102 mg) et phosphate disodique anhydre (398 mg)) commercialisé sous forme de comprimés (boîte de 32 comprimés).

Voici le schéma d'administration conseillé :

Le soir précédent l'examen :

Prendre 4 comprimés avec 250 ml d'eau (ou un autre liquide clair)

Puis recommencer 4 fois de suite dans les mêmes conditions en espaçant les prises de 15 minutes, soit au total 20 comprimés à avaler.

Le jour de l'examen (en commençant 4 à 5 heures avant l'examen)

Prendre 4 comprimés avec 250 ml d'eau (ou un autre liquide clair)

Puis recommencer 2 fois de suite dans les mêmes conditions en espaçant les prises de 15 minutes, soit au total 12 comprimés à avaler

Si l'examen a lieu le matin tôt, la totalité des 32 comprimés doit être prise la veille, en respectant un intervalle de 4 heures entre les 20 premiers comprimés et les 12 derniers.

Cette forme galénique est une innovation thérapeutique, cependant la taille et le nombre de comprimés à avaler peuvent être à l'origine d'une mauvaise préparation car le patient n'arrive pas à prendre la totalité des 32 comprimés.

Les préparations à base de phosphate de sodium sont contre-indiquées avant 18 ans ou après 75 ans, en cas d'insuffisance rénale sévère (moins de 30 ml/min de clairance à la créatinine), d'insuffisance hépatique, d'insuffisance cardiaque et aussi de maladie inflammatoire de l'intestin. La prudence doit être de mise chez les patients recevant un traitement anti-hypertenseur par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et en cas de traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ces traitements peuvent entraîner une diminution du débit de filtration glomérulaire ou une déshydratation. Il est donc important d'évaluer l'état d'hydratation du sujet lors de la prescription de la préparation à base de phosphate de sodium (71).

- Le Citrafleet®

Il s'agit d'une nouvelle préparation coloscopique associant du picosulfate de sodium (10 mg), de l'oxyde de magnésium (3.5g) et de l'acide citrique anhydre (10.97g). Le picosulfate de sodium est un laxatif stimulant, actif localement au niveau du côlon, et le citrate de magnésium agit comme un laxatif osmotique en retenant l'eau dans le côlon. L'action correspond à un puissant effet de purge associé à une stimulation péristaltique (= contraction du côlon permettant une avancée des matières fécales) visant à vider l'intestin de son contenu.

Il se présente sous forme de deux sachets avec un arôme citron. Le mode d'administration est simple, reposant sur l'ingestion d'un sachet dilué dans 150 ml d'eau à 6 ou 8 heures d'intervalle. La solution ainsi reconstituée présente un léger trouble. Il faut la remuer pendant 2 à 3 minutes puis la boire. Si la solution est trop chaude, il faut attendre qu'elle refroidisse. La prise de chaque sachet doit être associée à une hydratation importante de 1.5 L d'eau ou de liquide clair tant que l'effet laxatif persiste.

Cette préparation est bien tolérée chez les patients à condition que l'hydratation concomitante de 1.5 à 2 L soit respectée. Elle est indiquée chez les patients de plus de 18 ans. Il y a moins de nausées et de vomissements, et les désordres hydro électrolytiques sont moindre en dehors de quelques élévations du magnésium sanguin.

Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque, d'ulcère gastrique, d'ascite, de déshydratation, de rhabdomyolyse, de troubles rénaux graves et de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Il faut être prudent en cas de traitement associé, notamment avec les

diurétiques, les corticoïdes, et la digoxine lié à un risque d'hypokaliémie. D'autres médicaments sont connus pour induire un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, par exemple les anti-dépresseurs tricycliques ou inhibiteurs sélectifs de la sérotonine, les neuroleptiques et la carbamazépine ; ces médicaments sont susceptibles de majorer le risque de rétention hydrique et/ ou déséquilibre électrolytique (71,72).

Une seconde spécialité pharmaceutique existe le Picoprep[®], avec un arôme orange. Sa composition et son mode d'administration sont identique au Citrafleet[®].

Quelque soit la préparation utilisée, il est nécessaire d'avoir une bonne hydratation pendant la préparation pour compenser les pertes liées au lavage intestinal et ainsi éviter tout risque de déshydratation.

Le liquide clair peut être de l'eau, des jus de fruits dilués sans pulpe, du thé léger, du café noir (sans lait) ou des sodas légers, bicarbonatés ou non. L'eau peut être remplacée par de l'eau de cuisson de légumes : dans 4 litres d'eau non salée, faire mijoter avec deux blancs de poireaux, deux ou trois pommes de terre, une ou deux carottes. Ensuite, il faut filtrer la préparation pour ne conserver que l'eau de cuisson (69).

▪ Les trucs et astuces (69)

La fréquence des coloscopies dans le syndrome HNPCC peut entraîner une certaine lassitude des patients, la coloscopie revenant trop vite. Pourtant, c'est le seul moyen de détection et de traitement des adénomes colorectaux.

Le pharmacien d'officine délivre les médicaments pour la préparation. Il est chargé d'expliquer au patient le mode d'administration de la préparation colique, les modalités de l'examen et de répondre aux éventuelles inquiétudes. Les préparations coliques sont connues pour leur mauvais goût et la difficulté pour les patients à prendre la totalité de la purge.

Voici quelques conseils que le pharmacien peut donner :

- boire la solution préparée avec de l'eau fraîche mais non glacée
- boire avec deux grosses pailles ainsi le patient avale plus rapidement le liquide sans remplir sa bouche ce qui réduit l'horrible goût
- remplacer dans la boîte de Klean Prep[®], les sachets de vanille par du sirop de citron vert
- rincer la bouche à l'eau claire après avoir avalé la solution salée
- se brosser les dents après avoir avalé la solution pour enlever le goût
- utiliser du papier toilette doux ainsi que des lingettes bébé pour améliorer le confort de la purge.

Le jour de l'examen, le patient ne doit pas fumer ni boire 4 à 5 heures avant l'examen, pour des raisons de sécurité anesthésique. Une préparation réalisée correctement est un examen de dépistage sûr et efficace.

3.1.1.3 Les limites

La coloscopie est un examen simple à réaliser techniquement lorsque les modalités de préparation (purge et régime sans résidu) sont respectées. Actuellement, on considère que 5 % des coloscopies totales effectuées en France sont incomplètes, ce qui représente 60 000 coloscopies par an. Le manque de préparation est la principale cause d'échec de la coloscopie. Une préparation insuffisante est responsable de 33 à 42 % des échecs de coloscopie (71).

Deux facteurs sont associés à l'échec de la préparation colique : l'existence d'une constipation et la prise incomplète de la préparation colique. La constipation peut être traitée par l'association éventuelle à des lavements évacuateurs et/ou un traitement laxatif dans la semaine précédant la coloscopie. La prise incomplète de la purge est liée à un défaut d'acceptabilité et d'observance, car les volumes à ingérer sont importants et la préparation a mauvais goût. Des nausées et des vomissements peuvent également être un frein à la bonne préparation du colon. D'où l'intérêt d'une prise fractionnée de la purge et la prescription d'anti-nauséux, si nécessaire (69).

Les conséquences d'une coloscopie incomplète sont doubles. Tout d'abord d'ordre médical, la détection des adénomes n'est pas optimale car le médecin ne voit pas clairement la muqueuse colique. Dans 13 à 20 % des cas, la coloscopie est interrompue car la préparation est inadéquate. De plus, la coloscopie est plus délicate à réaliser techniquement, dure plus longtemps avec un risque accru de complications (73). Enfin d'ordre financier, car il faudra recommencer l'examen dans un délai plus court, ce qui entraîne un surcoût de 12 à 22 % (71).

La coloscopie peut être en défaut, soit parce que la préparation est insuffisante, soit parce que l'endoscopie elle-même est imparfaite. Il a été établi en effet (en réalisant 2 examens successifs chez le même malade) que la coloscopie rate environ 20 % des polypes d'autant plus qu'ils sont petits. Il a également été démontré que le taux de détection des polypes est d'autant plus élevé que l'endoscopiste examine le côlon lentement : 2 études récentes ont montré que lorsque le temps moyen d'un endoscopiste pour réaliser l'examen de retour (du caecum à l'anus) d'une coloscopie qu'il juge normale est inférieur à 7 minutes, il a deux fois moins de chances de détecter des polypes que l'endoscopiste mettant en moyenne 12 minutes pour faire le même chemin (27).

D'autres limites interviennent dans la réalisation d'une coloscopie, avec notamment l'âge et les antécédents médicaux du patient. L'âge, en lui-même, n'est pas un obstacle à cet examen, mais le rapport bénéfice/risque lié à l'anesthésie doit toujours être pris en compte. Par contre, les antécédents médicaux du patient peuvent être la cause du refus de réaliser l'examen, lié notamment à la présence de diverticules coliques, de problèmes cardiaques ou respiratoires (74).

3.1.2 La chromo-endoscopie

Dans le cadre du syndrome de Lynch, la coloscopie doit être associée à la réalisation d'une chromo-endoscopie (ou chromoscopie) à l'indigo carmin. L'indigo carmin est un composé organique naturel, extrait de l'indigotier (une plante des régions chaudes). Il est soluble dans l'eau et se dégrade à la lumière. Pulvérisé sur la paroi colorectale, il permet d'améliorer le taux de détection des adénomes coliques. Il n'est pas absorbé par les cellules épithéliales coliques, et ne présente donc aucune toxicité pour le patient. Ce colorant de surface a deux indications principales, il est utilisé en endoscopie digestive basse (voie locale) ainsi qu'en urologie (voie systémique) (75).

La chromo-endoscopie (CE) a pour but de détecter, délimiter et diagnostiquer les adénomes. La coloscopie standard peut ne pas détecter certains types d'adénomes, notamment les adénomes plans. Or dans le syndrome de Lynch, 75 % des adénomes sont plans, ce qui nécessite la réalisation d'une chromo-endoscopie (75). Comme le montre la Figure 30, les adénomes plans sont plus faciles à détecter avec la coloration.

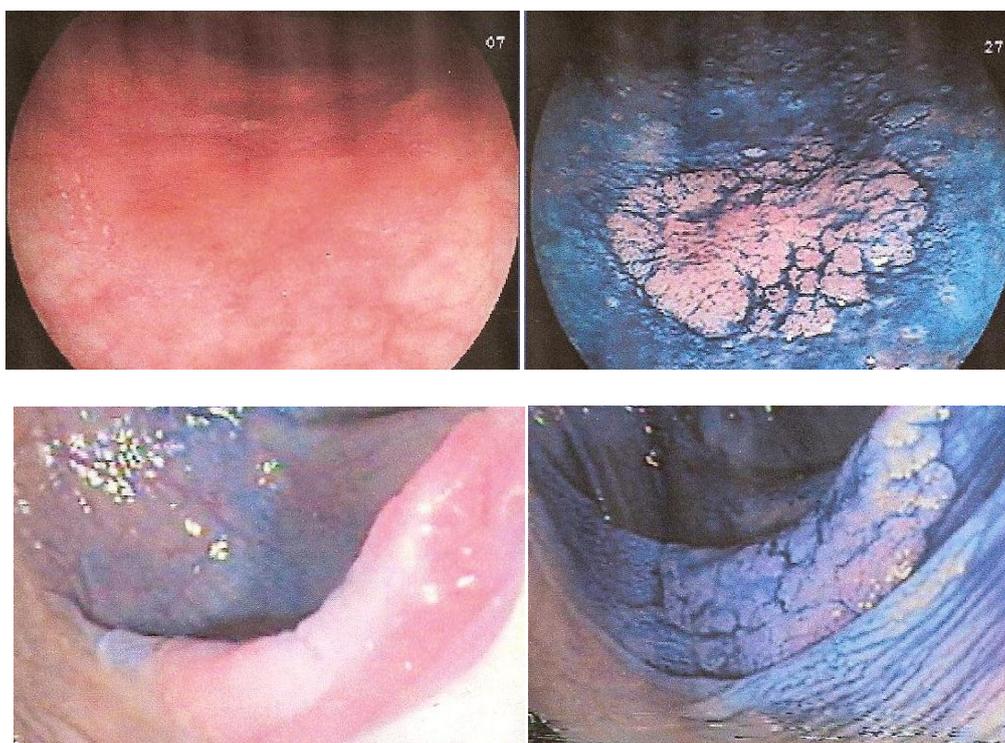


Figure 30: Les adénomes plans avant et après coloration (75)

La chromo-endoscopie permet également de délimiter les adénomes et donc de favoriser leur exérèse. Elle a aussi un intérêt diagnostique en permettant de différencier les polypes adénomateux des polypes hyperplasiques. La CE est proposée afin de distinguer ces deux types de polypes à partir de la forme et de la disposition des cryptes à la surface de la muqueuse colorectale. L'intérêt est d'éviter l'ablation des polypes hyperplasiques qui ne présentent aucun risque de cancérisation (76).

La chromo-endoscopie n'est pas un examen réalisé systématiquement lors d'une coloscopie. Cette technique de coloration de la paroi digestive est réservée au patient ayant un risque élevé et très élevé de CCR. Les patients atteints du syndrome HNPCC sont donc les premiers concernés, et doivent bénéficier de cette coloration lors de chaque coloscopie. Cette coloration ne nécessite pas de préparation supplémentaire pour le patient.

La chromo-endoscopie se réalise en deux temps : tout d'abord le gastro-entérologue effectue un premier passage, c'est-à-dire que l'endoscope est introduit jusqu'au caecum puis ensuite il réalise la coloration. Pour cela, il a besoin d'un cathéter spray (15 euros) et d'une ampoule d'indigo carmin à 0.2 % (18 euros). Le cathéter spray est introduit dans un canal de l'endoscope, la pulvérisation du colorant est alors réalisée du caecum à l'anus. Un second passage est donc nécessaire pour visualiser les adénomes et permettre leur exérèse. Ce double passage exige plus de temps par rapport à la coloscopie standard (73).

- L'étude CHROENDOHNPC (77, 78)

Le but de cette étude est d'évaluer le gain diagnostique d'une CE associée à la coloscopie pour la détection des adénomes.

Cette étude a été menée de juillet 2005 à septembre 2007. 86 patients (36 hommes et 50 femmes) porteurs d'une mutation délétère de *MLH1* (n=27), *MSH2* (n=48) ou *MSH6* (n=11), âgés de 20 à 69 ans ont été inclus dans cette étude prospective, multicentrique (10 centres), randomisée. Certains patients avaient des antécédents de cancers colorectaux (n=36), de l'estomac (n=1), du grêle (n=1), de l'endomètre (n=5) ou d'autres localisations (n=10). Les patients inclus dans l'étude n'avaient pas réalisé de coloscopie depuis plus d'un an. Deux coloscopies successives (*back-to-back*) ont été réalisées par un binôme d'endoscopistes dont l'ordre de passage était randomisé. Le premier médecin réalisait une coloscopie standard (C1), le second une chromo-endoscopie à l'indigo carmin (C2). Les lésions repérées lors de la première coloscopie étaient d'emblée rééquées.

Une CE dure plus longtemps qu'une coloscopie standard. Cette étude a estimé la durée moyenne de la coloscopie et le temps de retrait de l'endoscope pour les deux techniques. Les résultats sont respectivement pour C1 et C2, de 19 (14-26) contre 30 minutes (23-40) et de 10 (7-14) contre 22 minutes (17-31).

Concernant le nombre de polypes et d'adénomes détectés, les résultats sont donnés dans le tableau IX.

	Coloscopie standard	Chromo-endoscopie
Nombre de polypes	102 (43 patients)	+99 (59 patients)
Nombre moyen de polypes/ patient	1.2	3.5
Nombre d'adénomes	27 (19 patients)	+ 30 (25 patients)
Nombre moyen adénomes/ patient	0.3	0.7 (gain > x2)

Tableau IX : Résultats de l'étude CHROENDOHNPC (77, 78)

La chromoscopie à l'indigo carmin a identifié des adénomes chez 28 % des patients pour lesquels la première endoscopie était négative. La coloscopie avec chromo-endoscopie à l'indigo carmin détecte significativement deux fois plus d'adénomes que la coloscopie classique. Cette étude montre la nette supériorité de la chromo-endoscopie par rapport à la coloscopie conventionnelle, en matière de détection des adénomes colorectaux. Cette technique de coloration est actuellement recommandée pour le suivi des malades atteints d'un syndrome HNPCC.

- Comparaison avec les colorations virtuelles

D'autres techniques de coloration existent, ce sont les colorations électroniques (NBI ou FICE). Ces systèmes sont beaucoup plus rapides, l'endoscopiste obtient une chromoscopie immédiate en appuyant sur un bouton. Cependant, leur avantage en termes de détection des adénomes, n'a pas été démontré. Une étude publiée dans *Endoscopy* en 2009, a montré la nette infériorité de la chromoscopie électronique utilisant le système NBI d'Olympus. Le nombre d'adénomes est multiplié par quatre en condition de chromoscopie à l'indigo carmin versus NBI et le nombre de patients avec adénomes multiplié par 2 (75). Ces colorations électroniques ne doivent pas être utilisées chez les patients atteints du syndrome HNPCC.

- Pratique de dépistage des gastro-entérologues

Une étude hollandaise a évalué les pratiques professionnelles des gastro-entérologues. Parmi les 446 praticiens interrogés, 228 (soit 51 %) ont répondu aux questionnaires soumis. Quarante vingt sept pour cent d'entre eux ont déclaré réaliser effectivement les coloscopies de dépistage tous les 1 à 2 ans. Le recours aux techniques de « sensibilisation » (chromo-endoscopie) était rare, puisque 86 % des praticiens réalisaient des explorations « conventionnelles » au moment de l'enquête (41, 79).

3.1.3 Efficacité et compliance

▪ Recommandations

Les recommandations actuelles préconisent la réalisation d'une coloscopie totale avec chromo-endoscopie à l'indigo carmin, dans des conditions de préparations optimales. Le rythme de la surveillance digestive est contraignant, puisque la coloscopie doit être renouvelée tous les 2 ans au maximum. Cet intervalle est réduit à 1 an en cas de polypectomie ou de mauvaise préparation colique. Le dépistage concerne à la fois les sujets indemnes de lésion néoplasique colorectale et les patients ayant des antécédents personnels de polypes adénomateux ou de cancer colorectal. Le suivi doit être entrepris vers l'âge de 20 – 25 ans (41).

La chirurgie prophylactique qui vise à une exérèse du côlon, en l'absence de cancer n'est pas recommandée. Par contre, lorsqu'un cancer est détecté, le type de chirurgie (colectomie segmentaire ou sub-totale) est discuté avec le patient en fonction de son âge et de son souhait. La non-observance d'un patient aux examens de surveillance ne peut être en soi une indication à la chirurgie (33).

▪ Efficacité du dépistage

Le traitement endoscopique présente un rapport coût-efficacité, puisque l'on prévient 1 cancer en enlevant 2.8 adénomes chez les patients HNPCC, contre 1 cancer pour 40 à 100 adénomes dans la population générale (75). La surveillance coloscopique (endoscopie classique sans chromo-endoscopie) a permis une diminution de l'incidence des CCR mais aussi une diminution de la mortalité par cancer de l'ordre de – 63 % (étude menée sur une période de 15 ans).

En 1987, un registre national hollandais est créé, réunissant les familles atteintes du syndrome HNPCC (*Dutch Lynch Syndrome Registry*). Ce registre a trois objectifs : favoriser la surveillance des familles à risque de CCR, garantir la continuité du programme de surveillance et promouvoir la recherche dans ce domaine. Ses données ont permis de mener de nombreuses études (80).

L'une d'elle a évalué la mortalité par cancer colorectal chez les individus atteints ou à risque de syndrome HNPCC et l'a comparée à celle de la population générale, au cours de trois périodes successives : 1960-1975, 1975-1990 et 1990-2004. Pour chacune de ces trois périodes, la surmortalité a été évaluée par le calcul d'un taux de mortalité spécifique standardisé (*Standardized Mortality Ratio* ou SMR) correspondant au nombre de décès par cancer colorectal observé (population HNPCC) sur le nombre de décès attendus (population générale). Au total, cette étude a porté sur 2 788 individus issus de 146 familles avec syndrome HNPCC confirmé sur le plan moléculaire dont 882 sujets avec mutation certaine, 310 avec mutation présumée (analyse moléculaire non réalisée mais diagnostic de CCR ou de l'endomètre) et 1 596 individus de statut génétique non déterminé (apparentés au premier degré à un individu atteint, indemnes et non testé). La comparaison des valeurs du SMR au cours de ces trois périodes permettait cependant de conclure à une diminution progressive et significative de cette surmortalité (SMR = 32.2 pour la période 1960-1975, SMR = 19.1 pour la période 1975-1990 et SMR = 10.1). Cela suggère en partie, l'efficacité du dépistage

endoscopique promu en Hollande à la fin des années 1980. Ceci est corroboré par la constatation d'une surmortalité par cancer colorectal significativement moins élevée chez les individus ayant bénéficié d'un dépistage coloscopique (n= 897), que chez les sujets n'en ayant pas reçu (n= 1073) : SMR 6.5 versus 23.9 respectivement (41, 81).

L'intervalle préconisé entre deux coloscopies est de deux ans maximum. Néanmoins, des cancers dits « d'intervalle » peuvent être diagnostiqués. Le délai moyen entre une coloscopie normale et un cancer est estimé entre 36 et 42 mois, ce qui traduit la difficulté à identifier les adénomes et les cancers (75).

De nombreuses études ont tenté d'évaluer l'intervalle optimal entre deux coloscopies. En 2002, une étude hollandaise rapportait l'efficacité de la surveillance chez 114 familles atteintes du syndrome de Lynch incluant 199 porteurs d'une mutation identifiée. Lors de cette étude, l'intervalle recommandé entre deux coloscopies était de 2 à 3 ans. Après un suivi de 6.6 ans, 12 CCR ont été diagnostiqués chez les sujets porteurs d'une mutation d'un des gènes MMR. Le risque de développer un CCR sous surveillance était approximativement de 10 % après un suivi de 10 ans.

Une étude plus récente a été menée chez 745 individus porteurs du syndrome HNPCC et 344 personnes non porteuses (80). Ils bénéficiaient d'un suivi coloscopique tous les 16 mois sur une période de 7.2 ans (groupe HNPCC) et tous les 16.6 mois pendant 7 ans (groupe non HNPCC). Les résultats sont les suivants : 33 patients ont développé un CCR dans le premier groupe, 83 % des CCR étaient de stade A et B (Classification de Dukes) et avaient donc un bon pronostic. Dans le second groupe, 6 CCR ont été diagnostiqués sous surveillance. Le risque cumulé de CCR est réduit à 6 % lorsque l'intervalle entre deux coloscopies est de 1 à 2 ans, après un suivi de 10 ans (Figure 31).

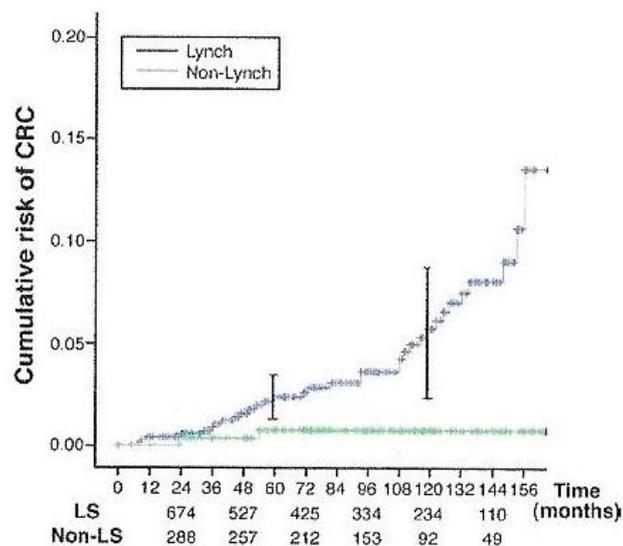


Figure 31 : Risque cumulé de développer un CCR sous surveillance (80)

Cette étude a également comparé le risque de cancer colorectal chez les patients HNPCC en fonction de l'âge (+/- 40 ans) et du gène MMR muté. (Figure 32)

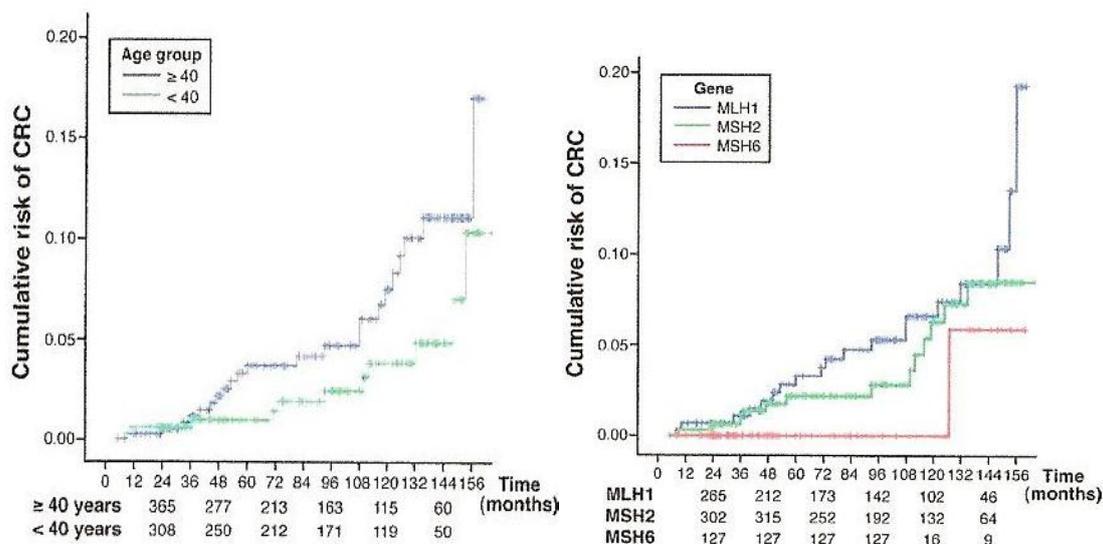


Figure 32: Risque cumulé de développer un CCR sous surveillance chez les patients HNPCC en fonction de l'âge (à gauche) et en fonction du gène MMR muté (à droite) (80)

Les patients âgés de plus de 40 ans ou porteurs d'une mutation sur le gène *MLH1* et *MSH2* ont un risque plus élevé de développer un CCR sous surveillance par rapport aux individus âgés de moins de 40 ans ou porteurs d'une mutation sur le gène *MSH6*.

- Compliance des patients

Le renouvellement de la coloscopie tous les deux ans nécessite que les patients soient assidus et réguliers. La compliance des patients a été estimée à 95 % sur une période de 11.5 ans (33). De nombreux facteurs interviennent dans la décision des patients de faire une coloscopie. En voici quelques uns: les patients veulent se rassurer et vérifier l'absence de CCR car leur risque de développer un cancer est élevé, la coloscopie détecte de façon efficace les adénomes et l'examen ne leur pose pas de problème.

La grande majorité des patients porteurs du syndrome de Lynch réalise une coloscopie l'année suivant la remise des résultats. Une étude australienne menée sur un petit effectif de patients (114 dont 32 individus avec mutation identifiée) a montré que 71 % des patients avaient réalisé une coloscopie l'année suivant la remise des résultats. 12 % des patients indemnes de mutation déclaraient avoir réalisé une coloscopie dans ce même délai. Pour les 6 individus porteurs du syndrome HNPCC n'ayant pas réalisé de coloscopie, les facteurs évoqués étaient liés à l'examen lui-même (inefficacité de la coloscopie ou examen difficile à réaliser) (82).

3.1.4 Traitement curatif

Le traitement d'un CCR dans le cadre d'un syndrome de Lynch diffère peu du traitement d'un cancer sporadique. En fonction de la localisation de la tumeur et du bilan d'extension, différents types de traitements sont proposés au patient. (Tableau X)

Etendue de la maladie au moment du diagnostic	Possibilités de traitements
Le cancer est limité au côlon. Aucun ganglion n'est touché et il n'y a pas de métastases. (Stades I et II)	<ul style="list-style-type: none"> Chirurgie : la partie du côlon atteinte et les ganglions qui en dépendent sont retirés. Une chimiothérapie peut être envisagée en complément de la chirurgie si la tumeur est agressive.
Des cellules cancéreuses ont atteint un ou plusieurs ganglions lymphatiques proches du côlon, mais il n'y a pas de métastases. (Stade III)	<ul style="list-style-type: none"> Chirurgie : la partie du côlon atteinte et les ganglions qui en dépendent sont retirés. Chimiothérapie adjuvante (après la chirurgie) recommandée pour réduire le risque de récurrence.
Le cancer a envahi d'autres organes sous la forme d'une ou plusieurs métastases. (Stade IV)	<ul style="list-style-type: none"> Chirurgie : une intervention permet de retirer la tumeur primitive du côlon et les métastases. Chimiothérapie : elle est réalisée entre deux interventions pour réduire la taille de la tumeur et des métastases ou en traitement principal si le cancer ne peut être opéré. Thérapie ciblée : d'autres médicaments anticancéreux peuvent être associés à la chimiothérapie.

Tableau X : Les différents traitements d'un cancer colorectal (23)

3.1.4.1 La chirurgie

La chirurgie est envisagée lorsqu'un adénome est détecté mais que son exérèse est inaccessible au cours de la coloscopie. Différents types de chirurgie sont possibles ; soit une colectomie segmentaire qui consiste à retirer la tumeur et à rétablir la continuité du côlon, soit une colectomie subtotalaire avec anastomose iléo rectale qui vise à retirer le côlon et à raccorder l'iléon au rectum. Dans certains cas, il faut avoir recours à une coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale (Figure 33).

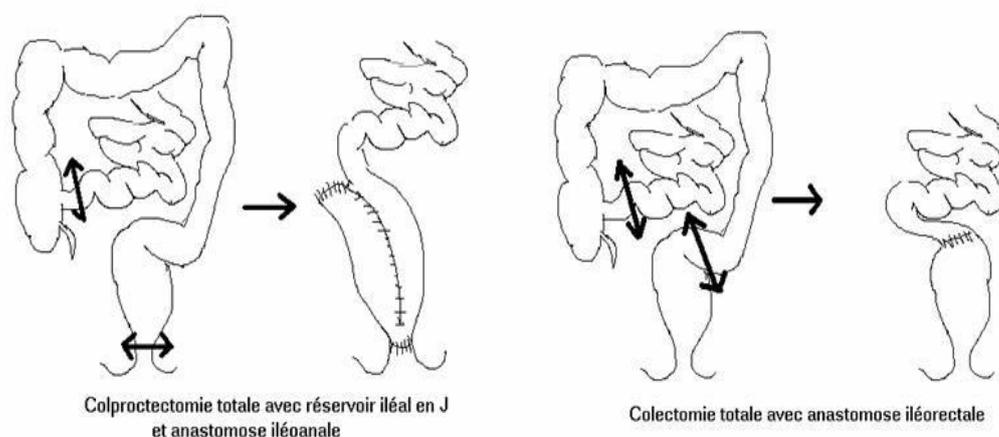


Figure 33: Exemple de deux types de chirurgie (83)

Si la conservation sphinctérienne n'est pas possible, le choix devra se faire entre une amputation abdomino-périnéale (AAP) avec colostomie définitive et une coloprotectomie totale avec AAP et iléostomie définitive (33). Les avantages et les inconvénients de chaque technique sont expliqués au patient (qualité de vie, morbi-mortalité, espérance de vie..).

Le risque de développer un second cancer sur le segment colique restant doit être pris en compte dans le choix de la chirurgie. Outre le risque de cancer métachrone, la compliance du patient au suivi coloscopique est également un critère à prendre en considération.

Dans tous les cas, après traitement d'un premier cancer colorectal, il est recommandé de maintenir la surveillance endoscopique sur le segment digestif restant à la recherche d'une lésion métachrone, au même rythme qu'auparavant (33).

3.1.4.2 Les médicaments anticancéreux

Plusieurs types de médicaments anticancéreux sont utilisés pour traiter les cancers du côlon : des médicaments de chimiothérapie et de thérapie ciblée. Ces deux types de traitements n'ont pas le même mécanisme d'action. La chimiothérapie agit sur les mécanismes de la division cellulaire. Elle attaque à la fois les cellules saines et cancéreuses et génère donc des effets indésirables. Les thérapies ciblées bloquent des mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses. Les médicaments de thérapies ciblées sont des anticorps monoclonaux utilisés conjointement aux molécules de chimiothérapies dans les cancers métastatiques (84).

Actuellement, 9 médicaments sont utilisés pour traiter le cancer colorectal.

Chimiothérapie :

- 5-Fluoro-Uracile (5-FU), forme injectable
- Capécitabine (Xeloda[®]), forme orale
- Tégafur uracile (UFT), forme orale
- Raltitrexed (Tomudex[®]), forme injectable
- Oxaliplatine, forme injectable
- Irinotécan (Campto[®]), forme injectable

Anticorps monoclonaux :

- Bevacizumab (Avastin[®]), forme injectable
- Cetuximab (Erbix[®]), forme injectable
- Panitumumab (Vectibix[®]), forme injectable (23, 85)

Le Bevacizumab est un anticorps monoclonal anti VEGF. Le VEGF permet le développement de nouveaux vaisseaux à partir de la tumeur (angiogénèse). Le Bevacizumab se lie à des récepteurs situés à la surface des cellules des vaisseaux et empêche le développement des micro vaisseaux.

Le Cetuximab est un anticorps monoclonal anti- EGFR. Il se fixe sur le récepteur de l'EGF et bloque la phosphorylation du récepteur. L'EGF est une molécule qui est produite naturellement par l'organisme, elle favorise le développement des cellules en accélérant leur division. Le Cetuximab entraîne une inhibition de l'apoptose, de la prolifération cellulaire et de l'angiogénèse.

Des facteurs de résistance à cet anticorps ont été mis en évidence, notamment la présence de mutations du gène *KRAS*. Les mutations du gène *KRAS* affectent surtout le codon 12 de l'exon 2 (80 % des cas), moins fréquemment le codon 13 de l'exon 2, et encore plus rarement le codon 61 de l'exon 3. Les mutations sont retrouvées aussi bien dans la tumeur primitive que dans les métastases. Cette découverte a entraîné une modification de son AMM en 2008. Cette molécule n'est désormais prescrite qu'en absence de mutation du gène *KRAS*, dans le traitement des CCR métastatiques (19).

Le Panitumumab possède le même mécanisme d'action que le Cetuximab. Il est prescrit seul, après perte d'efficacité des différentes molécules de chimiothérapie (86).

Le tableau XI indique les différents protocoles de chimiothérapie utilisés dans le traitement des CCR.

Protocoles	Durée des cures Intervalle entre les cures
LV5FU2 (acide folinique + 5-FU)	2 jours en perfusion continue 14 jours
FOLFIRI (Irinotecan + acide folinique + 5-FU)	2 jours en perfusion continue 14 jours
FOLFOX (Oxaliplatine + acide folinique + 5-FU)	2 jours en perfusion continue 14 jours
FOLFIRINOX (Irinotecan + Oxaliplatine + Acide folinique + 5-FU)	2 jours en perfusion continue 14 jours
XELOX (Oxaliplatine + Capécitabine)	Perfusion IV de 2 heures + 1 comprimé 2 fois par jour pendant 14 jours 21 jours
XELIRI (Irinotécan + Capécitabine)	Perfusion IV de 2 heures + 1 comprimé 2 fois par jour pendant 14 jours 21 jours

Le Bevacizumab peut être ou non associé aux différents protocoles ci-dessus. Le Cetuximab peut être ou non associé au LV5FU2 ou au FOLFIRI.

Tableau XI : Principaux protocoles de chimiothérapies (86)

✓ 5FU et statut MSI des tumeurs (87)

Le 5 Fluoro-uracile est une molécule largement utilisée dans le traitement des CCR. Elle apparaît de manière quasi systématique dans les protocoles de chimiothérapie. Sa structure chimique proche de l'uracile en fait un bon mécanisme de substitution (Figure 34). Pour rappel, l'uracile est un précurseur de la thymine par l'intermédiaire de la thymidylate synthétase. L'uracile entre dans la composition des ARN et donc dans la synthèse des protéines correspondantes.

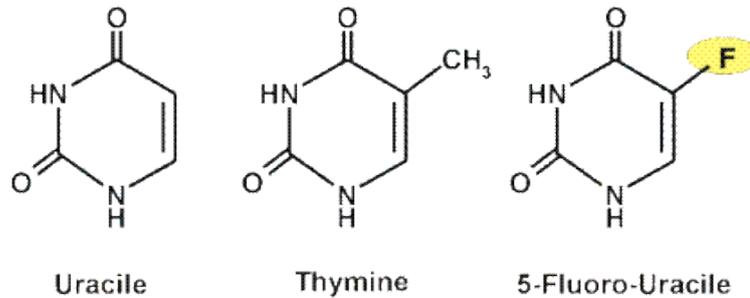


Figure 34: Structure chimique du 5 Fluoro-Uracile (87)

Le métabolisme du 5FU implique une réduction en 5-fluorodéoxyuridine 5' monophosphate (FdUMP) qui se lie à la thymidylate synthétase et bloque la méthylation de l'uracile en thymine. Le 5 FU est phosphorylé en triphosphate (FUTP) et incorporé à la place de l'uracile dans les ARN (Figure 35).

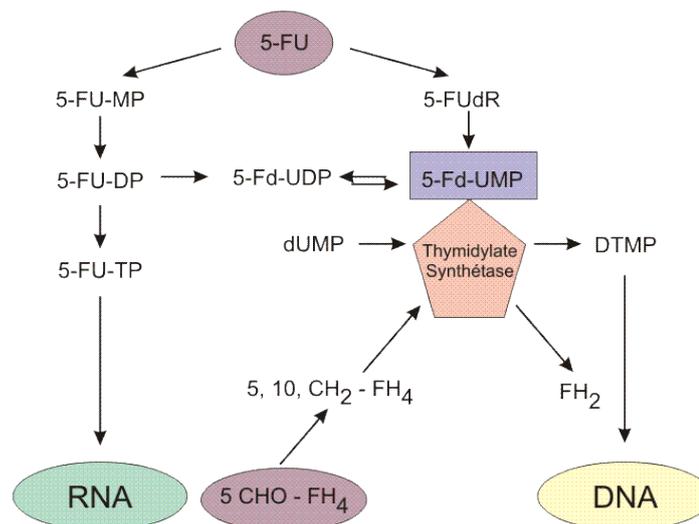


Figure 35: Mode d'action du 5-FU (87)

De nombreuses études ont été réalisées pour déterminer les facteurs prédictifs de réponse au 5FU. Ces études n'ont pas été menées directement chez des patients atteints du syndrome de Lynch, mais chez des patients atteints de cancer colorectal ayant une tumeur MSI.

Il est vraisemblable que les cancers coliques de phénotype MSI aient une sensibilité moindre au 5FU. Une chimiothérapie adjuvante après exérèse d'un cancer colique de phénotype MSI de stade II n'est pas recommandée (19, 41, 88).

Ces résultats doivent être interprétés avec précaution et nécessitent d'être validés par d'autres études menées sur de plus grands effectifs.

3.1.5 Marqueur de suivi

L'ACE, l'Antigène Carcino-Embryonnaire, est une protéine présente naturellement chez le fœtus. Elle est retrouvée à des taux élevés dans certains cancers notamment le CCR. Un taux d'ACE inférieur à 5 µg/L est considéré comme normal. Sa valeur diagnostique dans le CCR de stade I et II est insuffisante car la sensibilité et la concentration de l'ACE augmentent avec le stade d'extension tumorale.

Le dosage de l'ACE n'est pas recommandé dans le cadre du dépistage et du diagnostic précoce des CCR. En effet, l'ACE manque de spécificité car sa concentration peut être élevée dans la plupart des adénocarcinomes avancés et dans plusieurs pathologies bénignes : lésions inflammatoires de l'intestin, cirrhose, hépatites, maladies pulmonaires. Chez les patients traités par chirurgie, dans 65 % des cas, l'augmentation de la concentration sérique de l'ACE est le premier indicateur de récurrence. L'ACE présente donc un intérêt dans le suivi des patients traités pour un premier cancer (89).

3.2 Dépistage gynécologique

Il n'existe à l'heure actuelle pas de dépistage du cancer de l'endomètre ou des ovaires dans la population générale et chez les patientes atteintes du syndrome HNPCC (90). Ces cancers sont souvent découverts tardivement, faute de dépistage efficace. Point positif, les cancers survenant chez les patientes atteintes du syndrome de Lynch ont, à stade équivalent, un pronostic comparable à ceux survenant dans la population générale (34).

3.2.1 Examens gynécologiques

Contrairement au dépistage digestif où les recommandations sont bien établies, celles concernant le dépistage gynécologique sont moins claires. Outre l'examen gynécologique annuel recommandé chez toutes les femmes, les femmes porteuses de ce syndrome se voient proposer d'autres examens complémentaires : une échographie pelvienne, une biopsie endométriale et le suivi biologique avec le dosage du CA 125 (90).

- L'échographie pelvienne

Elle permet d'étudier l'épaisseur de l'endomètre. Un épaissement anormal de l'endomètre impose de faire des explorations complémentaires afin de caractériser la cause (polype, fibrome, hyperplasie, cancer). L'échographie est fiable chez les femmes ménopausées qui présentent des saignements anormaux. Cependant, ses performances sont moindres chez les femmes non ménopausées ne présentant pas de saignements. L'échographie présente de nombreux avantages dans le dépistage gynécologique (facilité de réalisation, bonne tolérance et innocuité), mais son efficacité reste discutée (91).

L'échographie permet également de visualiser les ovaires, de les mesurer et de rechercher d'éventuels kystes. Cependant le risque de faux négatifs n'est pas négligeable.

- La biopsie endométriale

La biopsie endométriale consiste à prélever un fragment de l'endomètre à l'aide d'une pipelle de Cornier. Ce geste est réalisé lors de la consultation médicale et ne nécessite pas d'anesthésie préalable. Cette technique permet de dépister des lésions précancéreuses ou des cancers asymptomatiques chez les femmes ayant une prédisposition HNPCC (91).

- Dosage du CA 125

Le CA 125 (Carbohydre Antigen 125) est un marqueur tumoral, sa concentration est élevée dans les cancers de l'ovaire. Le taux normal est inférieur à 35 UI/ml. Le dosage biologique du CA 125 présente un intérêt dans le suivi des femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire. Son efficacité est cependant contestée car il expose à des risques de faux positifs (endométriose pelvienne, fibrome utérin, ovulation, cirrhose, pancréatite) et faux négatifs (stades peu avancés du cancer) (92).

L'hystérocopie qui permet de voir directement l'endomètre ou l'hystérosonographie qui permet de l'observer au cours d'une échographie sont des examens en cours d'évaluation.

Les patientes porteuses de ce syndrome doivent impérativement aller consulter dès les premiers signes d'alertes, notamment en cas de ménorragies hors périodes des menstruations (33).

3.2.2 Efficacité et compliance

▪ Recommandations

A l'heure actuelle, il n'existe pas de stratégie de dépistage des cancers gynécologiques d'efficacité démontrée dans le contexte du syndrome de Lynch. Néanmoins, il est recommandé d'effectuer une échographie et une biopsie endométriale dès l'âge de 30 ans, et ceux de manière annuelle (41). L'intérêt du dosage biologique du CA 125 n'est pas établi, il est contesté par certains auteurs, et recommandé par d'autres. Il est intéressant dans le suivi des femmes ayant eut un cancer de l'ovaire, il permet d'évaluer une éventuelle récurrence de la maladie (42).

Concernant la place de la chirurgie prophylactique, les recommandations fournies sont des accords professionnels. La chirurgie prophylactique associant l'hystérectomie avec annexectomie bilatérale doit être systématiquement évoquée chez les patientes présentant un syndrome HNPCC avec mutation délétère identifiée et après accomplissement du projet parental (33, 41). Cependant, il ne faut négliger les effets d'une hystérectomie et annexectomie chez une femme non ménopausée. Les conséquences cliniques d'une ménopause précoce induite par la chirurgie doivent être expliquées loyalement aux femmes. L'annexectomie bilatérale induit un arrêt de la production d'hormones, or ces hormones ont un effet protecteur vis-à-vis des maladies cardiovasculaires et de l'ostéoporose. Les effets à court terme sont également à prendre en considération : bouffées vasomotrices, sécheresse cutanée et vaginale, modification des phanères (34).

Dans tous les cas, lorsqu'une chirurgie gynécologique prophylactique est envisagée, il est recommandé de faire procéder à une évaluation psychologique préalable (consultation de psycho-oncologie) et de valider l'indication opératoire en réunion de concertation pluridisciplinaire (41).

Voici les conditions pour la réalisation d'une hystérectomie prophylactique chez une patiente asymptomatique porteuse d'une mutation délétère.

Il doit s'agir d'une demande explicite de la patiente : (34)

- L'indication doit avoir été validée par les UCP d'oncogénétique et de cancérologie
- L'espérance de vie de la personne est suffisamment longue pour que le bénéfice attendu soit significatif (au moins 15 ans d'après l'avis des experts)
- Une information complète sur les avantages, les risques et l'alternative a été délivrée
- Une consultation auprès du psychologue clinicien rattaché à l'équipe pluridisciplinaire a été recommandée par un membre de cette équipe (chirurgien, oncologue ou oncogénéticien). Le groupe d'experts n'a pas jugé légitime de demander que cette consultation soit obligatoire mais a souhaité qu'elle soit plus que systématiquement proposée.
- La proposition d'un suivi clinique est recommandée

- La proposition d'un suivi psychologique (par un spécialiste de l'équipe pluridisciplinaire) doit être offerte.
- La proposition d'un suivi gynécologique (par un spécialiste membre de l'équipe pluridisciplinaire) doit être offerte.

L'âge de réalisation de l'hystérectomie relève du choix de la patiente. Néanmoins les experts estiment que sa réalisation avant 40 ans ne se justifie pas au vu du risque accumulé de cancer de l'endomètre à cet âge et de la fréquence non négligeable des femmes ayant des enfants dans cette période. L'âge de réalisation doit tenir compte du nombre d'enfants présents et projetés (34).

▪ Efficacité

Une étude américaine a évalué le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire chez 315 femmes atteintes du syndrome HNPCC. Ces données étaient issues de trois centres américains. Une hystérectomie avait été pratiquée chez 61 femmes (associée à une annexectomie bilatérale chez 47 femmes), soit dans une stratégie de prévention du risque tumoral, soit pour une indication gynécologique. Aucun cas de cancer de l'endomètre, de l'ovaire, des trompes ou du péritoine n'a été observé chez ces femmes. Chez les 210 femmes non hystérectomisées incluses dans cette étude, 69 cas de cancers de l'endomètre ont été diagnostiqués, dont 4 avant l'âge de 35 ans. L'âge médian au diagnostic de cancer était de 46 ans. Chez les 223 femmes sans annexectomie bilatérale, 12 cas de cancers de l'ovaire ont été diagnostiqués dont 2 cas à un âge inférieur à 35 ans. Trois cancers de l'endomètre ont été diagnostiqués à l'occasion de l'hystérectomie prophylactique (41, 93). L'incidence cumulée des cancers de l'endomètre et de l'ovaire étaient respectivement de 33 % et 5 % sur une période médiane d'observation de 7.4 ans et 10.6 ans (Figure 36).

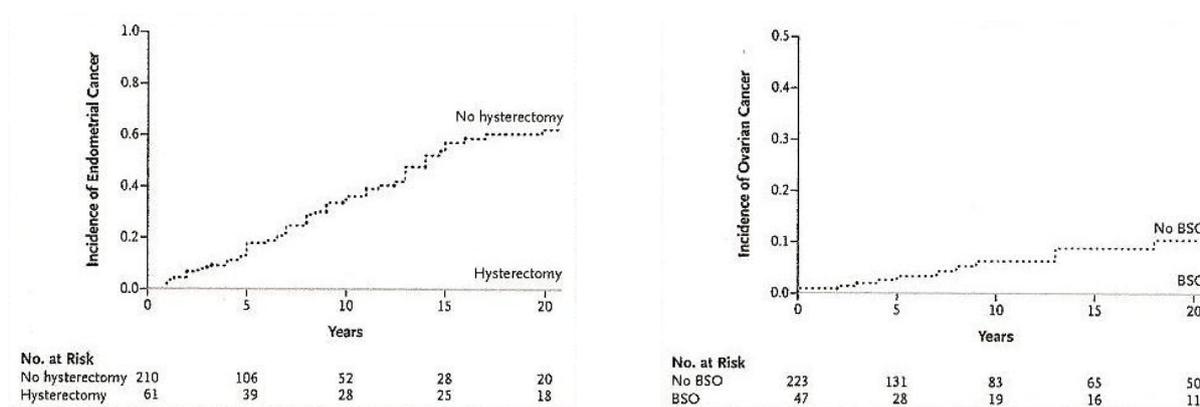


Figure 36: Incidence cumulé des cancers de l'endomètre et de l'ovaire chez les patientes HNPCC avec et sans chirurgie prophylactique (93)

Au cours de cette étude, 25 femmes sont décédées dont 3 parmi celles ayant eut une chirurgie gynécologique prophylactique. Les causes de décès étaient des cancers du colon, du cerveau et de la vessie. Une seule complication per-opératoire a été enregistrée, à l'origine d'une fistule chronique. Les auteurs de cette étude ont conclu à l'efficacité de la chirurgie pelvienne de prévention.

Concernant l'intérêt de l'échographie chez les patientes HNPCC, les études menées n'ont pas permis de mettre en évidence son efficacité dans le dépistage gynécologique (90). Néanmoins, sa totale innocuité et sa bonne acceptabilité par les patientes, en font un examen intéressant. L'échographie présente surtout un intérêt chez les femmes ménopausées, qui présentent des métrorragies (sensibilité moyenne égale à 96.3 % et une spécificité égale à 47.1 % pour le diagnostic des pathologies utérines) (34).

- Compliance

La compliance des femmes au suivi gynécologique est difficile à estimer. Seule une minorité de femme effectue un examen annuel (30 %). Il semblerait que la compliance soit meilleure chez les femmes ayant bénéficié de l'analyse génétique (34).

3.2.3 Traitement curatif

Les cancers de l'endomètre diagnostiqués dans le cadre du syndrome HNPCC doivent être traités de la même façon que les cas sporadiques (38).

En fonction de la localisation de la tumeur et de son extension, différents traitements sont proposés à la patiente. (Tableau XII)

Traitement chirurgical	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Voie d'abord chirurgicale : utilisation privilégiée de la voie coelioscopique pour les tumeurs limitées au corps utérin par rapport à la laparotomie. ▪ Lymphadénectomie : indication restreinte pour les tumeurs limitées au corps utérin de bas risque et de risque intermédiaire.
Traitements post-opératoires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Radiothérapie externe : indication restreinte pour les tumeurs limitées au corps utérin de bas risque et de risque intermédiaire. ▪ Curiethérapie : utilisation préférentielle du haut débit de dose ▪ Chimiothérapie

Tableau XII : Prise en charge d'un cancer de l'endomètre (94)

3.2.3.1 La chirurgie

La chirurgie est le traitement de référence d'un cancer de l'endomètre tant que le stade et l'état de la patiente le permettent. Deux types de chirurgie sont envisagées la coelioscopie ou la laparotomie (préconisée lorsque la tumeur est volumineuse ou conditions anatomiques particulières: échec ou contre indication de la coelioscopie, adhérence massive) (94).

Lorsqu'un cancer est diagnostiqué chez une patiente porteuse du syndrome HNPCC, le plus souvent la chirurgie consiste en une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale. Il s'agit de l'ablation de l'utérus, des deux ovaires et des trompes de Fallope. Il n'y a pas de chirurgie conservatrice sauf cas exceptionnel, chez une femme jeune nullipare et si le cancer est resté très localisé (34).

Le risque de complications per ou post opératoire est faible en l'absence d'antécédents chirurgicaux. En revanche, le risque chirurgical est augmenté après une chirurgie colique, notamment avec un risque de fistule recto vaginale. Cela n'est pas négligeable compte tenu du risque de cancer synchrones ou métachrones dans le syndrome HNPCC (41).

La réalisation de gestes supplémentaires (lymphadénectomie pelvienne = ablation des ganglions lymphatiques de la région pelvienne) dépend du stade clinique, du type histologique et du grade (94).

3.2.3.2 Les traitements post-opératoires

- La radiothérapie externe et la curiethérapie (95)

La radiothérapie externe et la curiethérapie consiste à irradier la tumeur à l'aide d'une source radioactive. L'emplacement de la source radioactive distingue les deux techniques. La source d'irradiation est située à l'extérieur du corps du malade dans la radiothérapie externe, alors qu'elle est placée à l'intérieur de l'organisme dans la curiethérapie. A la différence de la radiothérapie externe, le rayonnement photonique utilisé traverse d'abord la tumeur, où il s'atténue rapidement, avant d'irradier secondairement les tissus sains adjacents à la tumeur. La dose d'irradiation et le nombre de séances sont déterminés en fonction du stade du cancer.

- La chimiothérapie

Pour les cancers de l'endomètre et de l'ovaire, la chimiothérapie associe généralement deux types de médicaments : un sel de platine (cisplatine[®] ou carboplatine[®]) et un taxane (comme le paclitaxel- Taxol[®]).

L'association cisplatine / doxorubicine J1 est la plus étudiée mais sa toxicité hématologique fait préférer l'association carboplatine / paclitaxel J1 toutes les 3 semaines pour 4 à 6 cycles notamment pour les personnes fragiles (32, 94).

3.2.4 La gynécologie quotidienne

La contraception, l'âge des grossesses, le nombre de grossesses et l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif ne font l'objet d'aucune recommandation particulière.

Dans la population générale, les oestroprogestatifs réduisent de moitié le risque de survenue d'un cancer de l'endomètre, avec un effet durée-efficacité. La protection persiste plusieurs années après l'arrêt du traitement. Les dispositifs intra-utérins au Lévonorgestrel (Mirena[®]), semblent être intéressants, mais aucune donnée scientifique ne vient étayer cette hypothèse. Concernant le traitement hormonal substitutif (THS) destiné aux femmes ménopausées, aucune contre indication n'existe à ce jour. La prescription d'un THS se fait selon les mêmes recommandations que dans la population générale (34, 38).

Il n'y a donc à l'heure actuelle, aucun argument qui contre indique une contraception oestroprogestative ou un THS chez les femmes appartenant à une famille HNPCC.

Concernant le risque de transmission à la descendance, les femmes porteuses du syndrome de Lynch ne bénéficient pas du diagnostic anténatal à la recherche d'une mutation délétère. Deux types de diagnostics existent : le DPN et le DPI. Le diagnostic prénatal (DPN) est réalisé pendant la grossesse. Le diagnostic préimplantatoire (DPI) est effectué à partir des cellules prélevées sur un embryon conçu *in vitro*, avant le transfert *in utero*. Ces tests suivent une réglementation très stricte pour éviter toutes dérives. Les tests DPI et DPN ne sont autorisés que si la maladie recherchée est *particulièrement grave et incurable* pour l'enfant à naître, ce qui n'est pas le cas du syndrome de Lynch (96).

3.3 Recommandations concernant les autres organes

Le syndrome HNPCC est associé à une augmentation du risque d'autres cancers, en particulier de l'intestin grêle, des voies excrétrices urinaires, de l'estomac et des voies biliaires. Cependant le risque, même s'il est augmenté par rapport à la population générale, reste faible. Il n'y a pas de place pour la chirurgie prophylactique vis-à-vis de ces différentes localisations tumorales. Il n'existe pas non plus de consensus sur l'opportunité de la mise en place d'un dépistage systématique ni sur ces modalités. Certains examens sont néanmoins conseillés en cas d'antécédents familiaux de cancers pour ces localisations (23, 41).

Ainsi, la réalisation périodique d'une échographie abdominale et rénale et d'une analyse d'urine (recherche d'une hématurie microscopique et étude cytopathologique du culot urinaire) est généralement retenue en cas d'antécédent familial de cancer des voies excrétrices urinaires (41).

La surveillance périodique de l'estomac peut être facilement entreprise par la réalisation d'une fibroscopie digestive haute, au cours de la coloscopie. La fibroscopie permet de détecter une éventuelle infection par une bactérie *Helicobacter pylori*. Certaines équipes ont proposé un dépistage à partir de 30-35 ans (23).

La surveillance de l'intestin grêle peut être entreprise par la vidéo-capsule endoscopique. Il s'agit d'une capsule qui permet de prendre des images de l'intestin grêle. Des capteurs et un enregistreur sont fixés sur le ventre du patient, la capsule est ensuite avalée par le patient (à jeun depuis minimum 12 heures). L'enregistrement commence et dure 8 heures. Le patient peut librement vaquer à ses activités. La capsule va progresser le long de l'appareil digestif sous l'effet des contractions normales de l'intestin. Les images sont ensuite analysées par un médecin. C'est une méthode d'investigation non invasive, indolore et ne nécessitant ni anesthésie ni sédation, elle est actuellement en cours d'évaluation chez les patients HNPCC. Deux points faibles, tout d'abord le coût de cet examen (600 euros), puis le fait qu'il s'agisse d'un examen de dépistage des lésions cancéreuses et non de leur traitement (97, 98).

3.4 Structure pilote de coordination du suivi des personnes prédisposées au cancer.

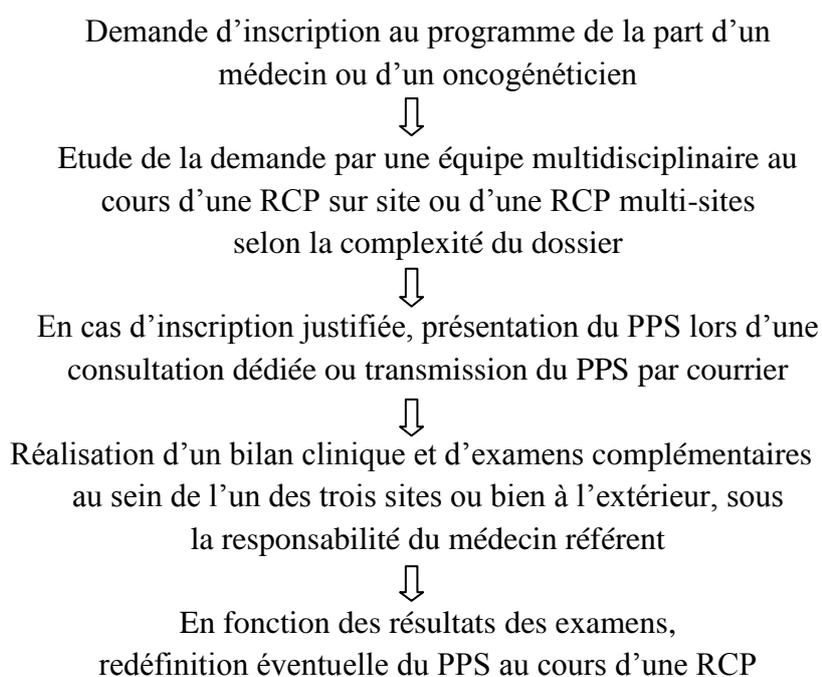
La mesure 23.3 énoncée par le Plan Cancer a vu naître des expériences pilotes en France. Leur but est de faciliter et d'améliorer le suivi et la prise en charge globale, médicale et chirurgicale des personnes prédisposées héréditairement au cancer. Ces expériences pilotes menées en France permettront une prise en charge encadrée et un suivi à long terme des patients. Lancé en 2009, six projets ont été retenus dont 5 concernant les pathologies digestives (syndrome de Lynch et PAF) (99).

Les patients concernés par ce programme sont les personnes à haut risque (avec ou sans mutations) identifiées. Les personnes nouvellement identifiées (2010 et 2011) sont les premières à pouvoir bénéficier de ce programme, ensuite ce sont les patients identifiés les années précédentes (2008 et 2009 en priorité). Les patients inclus dans le programme, se voient remettre un PPS (Plan Personnalisé de Suivi). Ce document comporte notamment un livret d'informations présentant l'expérience pilote (critères d'accès, fonctionnement, coordonnées des équipes impliquées) et un livret ou carnet personnalisé de suivi comprenant les coordonnées des professionnels de santé intervenant dans la prise en charge ainsi qu'une description des antécédents médicaux et une fiche signalétique des examens de surveillance réalisés et à réaliser (calendrier des examens à venir). Un consentement éclairé est également remis aux patients (99).

3.4.1 Le réseau GPCOSAT

Parmi ces projets, le plus avancé est celui d'Ile de France. Le réseau hospitalier nommé GPCOSAT a été créé en février 2010. Il regroupe trois hôpitaux Parisiens : l'hôpital européen Georges Pompidou, l'hôpital Cochin et l'hôpital Saint Antoine (100).

Voici le schéma organisationnel d'élaboration et de présentation du PPS dans ce réseau (99).



Les réunions pluridisciplinaires regroupent chirurgiens gynécologues oncologues, hépatogastroentérologues, chirurgiens viscéraux, chirurgiens urologues, onco-généticiens, radiologues et psychologues. Le PPS de chaque patient est établi à partir du protocole habituel (Tableau XIII).

Organe	Méthode	Début	Intervalle
Colon/rectum ^a	Coloscopie avec chromo-endoscopie pancolique à l'indigo carmin	20-25 ans	1 an si polype(s) 2 ans si examen normal
Utérus et ovaires ^a	Examen clinique fêcho pelvienne Biopsie endométriale (pipelle) Dosage CA-125 ^b Hystérocopie diagnostique ^b	30 ans	1 an ^b Optionnel
Estomac ^b	Fibroscopie digestive haute avec biopsies systématiques pour recherche d' <i>Helicobacter pylori</i>	Lors de la 1 ^{re} coloscopie, puis à partir de 30 ans	2-3 ans, si biopsies normales
Intestin grêle ^b	Vidécapsule endoscopique et/ou entéro-IRM (en alternance)	30-35 ans	2 ans
Voies excrétrices urinaires ^b	Examen des urines (sédiment urinaire, cytopathologie) Échographie réno-vésicale Uroscanner (optionnel, en alternance avec l'échographie)	30-35 ans	1 an 1 an 2 ans

^a Dépistage systématique, quelles que soient les données de l'histoire familiale.

^b Dépistage recommandé en cas d'antécédent(s) familial(aux) de cancer de l'organe considéré. En cas de survenue précoce, le dépistage doit débiter cinq ans avant l'âge au diagnostic le plus précoce dans la famille.

Tableau XIII : Protocoles de dépistage du syndrome de Lynch dans le réseau GPCOSAT (100).

Entre le 01/01/10 et le 31/05/11, 435 personnes à haut risque (avec ou sans mutation) identifiées ont été recensées par le réseau GPCOSAT. Parmi elles, 550 personnes ont bénéficié d'un PPS pendant cette même période. Le nombre de PPS est supérieur au nombre de personnes nouvellement identifiées car le PPS est redéfini en cas de découverte d'un cancer lors du bilan clinique et des examens complémentaires (99).

La prise en charge des patients se fait au sein de l'un de ces trois hôpitaux ou à l'extérieur du réseau auprès de professionnels de santé libéraux adhérant au programme. Parmi les 435 personnes identifiées, 329 ont bénéficié d'une prise en charge, au sein du réseau (159 patients) ou à l'extérieur (170 patients) (99). Le réseau tente de programmer les diverses consultations et examens complémentaires à la même date. Les examens endoscopiques (coloscopie, fibroscopie et hystérocopie) et les autres procédures invasives sont ainsi réalisés durant la même anesthésie générale au cours de la même hospitalisation de jour. Cela vise à diminuer l'anxiété des patients face aux différents examens de dépistage (100).

Les patients porteurs du syndrome de Lynch doivent être suivis tout au long de leur vie. La multitude et la répétition des examens médicaux tous les 1 à 2 ans peuvent entraîner une certaine lassitude et de ce fait une mauvaise compliance. Ici, la compliance des patients au suivi médical est renforcé puisque le réseau rappelle aux patients les examens à réaliser. Les antécédents médicaux de chaque patient sont centralisés dans une banque de données informatiques.

Une prise en charge globale est une bonne alternative pour améliorer le suivi et le dépistage des tumeurs chez ces patients.

3.5 La chimio-prophylaxie

Outre les facteurs « comportementaux », comme une bonne hygiène de vie associant notamment équilibre alimentaire et activité physique, existe-t-il des traitements préventifs de l'apparition des adénomes colorectaux ?

3.5.1 Les études CAPP (101, 102, 103, 104)

Une étude, à grande échelle, s'est intéressée à ce sujet. Il s'agit de l'étude CAPP (*Concerted Action for Polyp Prevention* ou Programmes de Prévention des Adénomes et Cancers colorectaux). L'objectif de cette étude était d'étudier chez les patients porteurs d'une prédisposition génétique, l'effet de traitements préventifs ayant démontré leur intérêt dans la prévention des tumeurs colorectales dans la population générale. Deux substances ont été incluses dans ce programme de prévention : l'aspirine et l'amidon non digestible.

Ce Programme de Prévention des Adénomes et Cancers colorectaux, s'est déroulé en plusieurs phases. Les études CAPP ont débuté en 1993 avec pour objectif d'identifier des substances qui pourraient prévenir l'apparition des polypes. La première étude s'est appelée CAPP1. Elle s'est consacrée aux personnes porteuses d'une Polypose Adénomateuse Familiale, seule prédisposition génétique connue à cette époque. Elle n'a malheureusement pu être menée à son terme, à cause d'un effectif de patients insuffisants (environ 200 patients).

Quelques années plus tard, une deuxième étude a débuté, CAPP2, posant la même question chez les personnes porteuses d'un syndrome de Lynch. L'étude CAPP2 s'est déroulée entre mars 1999 et décembre 2005, 1051 personnes ont accepté d'y participer, et 953 ont débuté le traitement. Un total de 746 personnes l'ont poursuivi jusqu'à son terme, le dernier l'ayant terminé en mars 2007. Les participants ont été pris en charge par 43 centres dans le monde, 19 en Angleterre, pays organisateur des études CAPP, 17 dans d'autres pays européens (dont la France), 4 en Australie, et 1 en Afrique du sud, à Hong-Kong et au Canada.

Les participants se sont vu proposer une prise quotidienne pendant 2 ans de deux substances qui comportait, seul ou en combinaison, après tirage au sort, de l'aspirine à la dose de 600 mg et de l'amidon, digestible ou non digestible à la dose de 30 g. Un enregistrement des résultats des examens coloscopiques était fait au début et à la fin du traitement.

La prise quotidienne d'aspirine et d'amidon n'est pas dénuée d'effets indésirables. Concernant l'aspirine, cinq participants parmi les 953 ont dû stopper l'étude à cause de complications digestives notamment des saignements digestifs. En ce qui concerne la consommation d'amidon non digestible, le risque de ballonnements abdominaux et d'émissions répétées de gaz est important, ce qui a pu constituer une entrave à la prise régulière de la substance chez de nombreux participants.

Au terme de cette étude, l'analyse des examens coloscopiques n'a pas montré de différence significative en faveur de la réduction des polypes chez les participants ayant reçu les substances actives (Tableau XIV).

Développement de tumeurs/ Nombre de patients	Aspirine (N= 350)	Placebo (N= 343)	Amidon (N= 358)	Placebo (N=369)
Aucune tumeur	284	278	291	301
Tumeur	66	65	67	68
Adénome seul	56	55	57	56
CRC seul	5	7	6	6
Adénome & CRC	5	3	4	6
Adénome avancé ou CRC	26	34	31	35

Tableau XIV : Résultats de l'étude CAPP2 (102)

Les résultats ont été décevants. Néanmoins il est possible qu'un traitement plus prolongé à des doses moindres, tel qu'il a été étudié dans la population générale, puisse avoir un effet positif. Il est aussi possible que l'effet ne soit pas immédiat, et qu'une analyse des informations endoscopiques à plus long terme mette en évidence un effet. Une demande de prolongation de l'étude a été obtenue pour deux nouvelles observations des examens coloscopiques deux ans et quatre ans après la fin du traitement.

Une troisième phase de l'étude est prévue, CAPP3, qui consistera à définir la dose d'aspirine efficace minimale. Tous les participants recevront donc un traitement à base d'aspirine, dont la dose seule variera.

Conclusion

Les progrès en terme de génétique moléculaire ont permis la découverte de nouveaux gènes de prédisposition aux cancers et notamment la découverte de nouvelles maladies. Le syndrome de Lynch ne concerne qu'une faible proportion de personnes, c'est une maladie orpheline. Néanmoins des dispositions doivent être prises pour ces patients et leurs familles.

Depuis la découverte des gènes MMR dans les années 90, de nombreuses actions ont été mené pour faire connaître ce syndrome auprès des professionnels de santé (pour qu'ils puissent le suspecter chez leurs patients) et des patients malades. L'association HNPCC permet notamment aux personnes porteuses de ce syndrome d'être informé sur les dernières découvertes scientifiques mais également de mettre en relation les patients qui peuvent alors mettre leurs expériences en commun. Le développement de l'oncogénétique a permis d'améliorer et de renforcer le diagnostic du syndrome de Lynch, à travers notamment les activités des plateformes de biologie moléculaire (tests de précriblage et les tests génétiques). Le diagnostic est plus aisé qu'auparavant, même si dans certaines familles les gènes en cause ne peuvent être identifiés. La génétique prend également une place de plus en plus importante dans le choix des traitements de chimiothérapie.

A ce jour, il n'existe pas de traitement pour réparer les gènes non fonctionnels. Seul un dépistage régulier, mais contraignant, permet de lutter contre le développement d'un cancer. La création de réseaux incluant différents professionnels de santé (gastro-entérologues, gynécologues, psychologues) permettra une amélioration dans le suivi des patients qui seront alors encadrés et soutenus dans leurs démarches.

L'étude ERISCAM initiée en 2004 a permis de suggérer que la prise en charge (dépistage et chirurgie) pouvait être influencée selon le gène MMR muté. Actuellement, il n'y pas de recommandations spécifiques mais peut être que dans l'avenir la prise en charge des patients sera redéfini en fonction du gène MMR muté en incluant bien évidemment les antécédents médicaux de chaque famille. Des études à grande échelle (CAPP) sont actuellement menées dans le but d'identifier si certains médicaments (AINS, aspirine) ont un effet protecteur vis-à-vis du développement des polypes adénomateux, seul espoir actuel de chimioprophylaxie.

Les découvertes scientifiques concernant le syndrome de Lynch avancent. Récemment un nouveau gène impliqué dans ce syndrome a été découvert ; il s'agit du gène *EPCAM*. Les patients doivent être consciencieux et réguliers dans leur suivi médical, seule certitude pour éloigner le cancer.

Bibliographie

1. La situation du cancer en France en 2010. Collection Rapports et synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCA, Boulogne-Billancourt, 2010.
2. De Pauw A., Stoppa-Lyonnet D. La consultation d'oncogénétique : existe-t-il une prédisposition aux cancers ? Rev. Prat., 2011, 61, 538-41.
3. Une maladie génétique encore mal connue, article de l'association HNPCC, septembre 2010.
4. Dorval E. La coloscopie dans le dépistage du cancer colorectal : mode d'emploi. Site <http://www.hnpcc-lynch.com/ArticlesCol2.htm>, consulté le 14/11/2011.
5. Olschwang S. et Eisinger G. Identification et prise en charge du syndrome HNPCC. Adaptation du rapport au ministre de la santé, remis le 31 décembre 2003, 87-99.
6. Lynch et al. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. Clin Genet, 2009, 76, 1-18.
7. Matuchansky C. Henry Thomson Lynch, an exemplary path from clinical to molecular genetics. Acta Endoscopica, 2007, 37-4, 491-508.
8. Boland R. Evolution of the nomenclature for the hereditary colorectal cancer syndromes. Familial Cancer, 2005, 4, 211-18.
9. Site <http://www.hnpcc-lynch.com/butsetmoyens.htm>, consulté le 08/12/11
10. Muller A et al. Exclusion of breast cancer as an integral tumor of hereditary non polyposis colorectal cancer. Cancer Res., 2002;62 1014-9.
11. Mortemousque I. La mutation- le phénotype RER- le cancer. Site <http://www.hnpcc-lynch.com/ArticlesGen17.htm>, consulté le 12/04/2011.
12. Vivre avec un syndrome HNPCC. Brochure d'information réalisée avec le concours du Conseil Scientifique de l'association HNPCC 2009, 1-16.
13. Site <http://publications.nigms.nih.gov/thenewgenetics/chapter1.html>, consulté le 08/11/11.
14. Lamoril J, Ameziane N, Deybach J-C, Bouizegarène P et Bogard M. Notion de génétique moléculaire pour comprendre l'hérédité. Immuno. Biol. Spéc. 2008 :23, 331-52.
15. Hamelin R et al. Conséquences cliniques et moléculaires de l'instabilité des microsatellites dans les cancers humains. Bull Cancer 2008, 95 (1) : 121-32.
16. Caspari R., Lambert CH. Impact de la génétique moléculaire sur le dépistage du cancer colorectal héréditaire non polypoïde. Acta Endoscopica 2007, 37, 2, 165-73.
17. Frebourg T., Mauillon J., Thomas G., Olschwang S. Le CCR héréditaire non polyposique: Définition, génétique, diagnostic et surveillance médicale. Gastroenterol Clin Biol 2003; 27:708-714 .
18. Philippe P. La réparation de l'ADN, cible potentielle d'un développement thérapeutique en cancérologie. Bull Cancer 2006, HS 124-44.
19. Svrcek M, Cervera P, Hamelin R, Lascols O, Duval A et Fléjou J-F. Cancer colorectal : les nouveaux rôles du pathologiste à l'ère de la biologie moléculaire et des thérapies « ciblées ». Rev. Franco. Labo, 2011, 428, 29-41.
20. Schischmanoff P-O., Lagorce C., Wind P., Benamouzig R. Le syndrome HNPCC : Diagnostic et prise en charge. Gastroenterol Clin Biol 2005 ; 29, 1028-34.

21. Pujol P. Association pour la Recherche sur le Cancer. Collection Comprendre « Hérité et cancer », 2010, 1-18.
22. Olschwang S., Eisinger F. et al. Prédiposition héréditaire au cancer colorectal et inactivation de la fonction de réparation des mésappariements de l'ADN. EMC Hepato-Gastro. , 2005, 214-22.
23. Les traitements du cancer du côlon, collection Guides de référence Cancer info, INCA, 2010
24. Fiche anatomie et physiologie du côlon et du rectum consulté sur le site http://www.e-cancer.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=6191&Itemid=3096, le 31/07/2011.
25. Les traitements du cancer du rectum, collection Guides de référence Cancer info, INCA, 2010.
26. Fiche histoire naturelle du cancer colorectal consulté sur le site http://www.e-cancer.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=6191&Itemid=3096, le 31/07/11.
27. Pariente A. Le dépistage des polypes dans le syndrome HNPCC. Site <http://www.hnpcc-lynch.com/ArticlesEnd9.htm>, consulté le 14/11/2010.
28. Tumeurs du côlon et du rectum. Item 148 avril 2009. Site : http://www.snfge.org/05-Interne-Chercheurs/0B-internes-etudiants/abrege/PDF/CDU_9_item_148.pdf, consulté le 06/08/11.
29. Polype du côlon : publication septembre 1999. Site http://www.snfge.org/02-Connaitre-maladie/0D-colon/faq/colon_cancer.htm, consulté le 27/10/10.
30. <http://www.sfed.org/Adenomes-plans-Colon-Rectum/Adenomes-coliques-plans.html>, consulté le 07/08/11.
31. Les cancers de l'appareil génital féminin (col et corps de l'utérus, ovaires) publié par la Ligue contre le cancer, 2009, éditions grand public.
32. Les traitements des cancers de l'ovaire, collection Guides patients Cancer info, INCA, 2010.
33. Manceau G., Karoui M., Charadon A., Delchier JC. Sobhani I. Le syndrome HNPCC ou syndrome de Lynch : un syndrome en rapport avec une défaillance du système de réparation de l'ADN. Bull Cancer 2011; 98, 323-36.
34. Lecuru F., Ansquer Y., Bats A-S, Olschwang S., Laurent-Puig P., Eisinger F. Cancer de l'endomètre du syndrome HNPCC. Actualisation des données. Journal Gynéco Obstétrique Biol Reproduction, 2008, 37,547-53.
35. Coupier I. et Pujol P. Prédipositions héréditaires aux cancers gynécologiques. Gynéco Obstétrique Fertil., 2005, 33,851-56.
36. Koornstra J. J, Mourits M. J E, Sijmons Rolf et al. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. Lancet Oncol 2009 ; 10 :400-08.
37. Lamoril J. et al. L'instabilité des microsatellites dans les cancers du côlon. Immuno Biol. Spéc., 2006, 21, 211-22.
38. Olschwang S., Bonaiti-Pellié C., Feingold J., Frébourg T. et al. Identification et prise en charge du syndrome HNPCC. Prédiposition héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus. Pathol. Biol, 2006, 54, 215-29.

39. Bonadona V. « Etude française ERISCAM : Estimation des risques tumoraux dans le syndrome de Lynch ». Site <http://www.hnpcc-lynch.com/ArticlesEtu2.htm>, consulté le 14/11/2010
40. Bonadona V., Bonaiti B., Olschwang S., Grandjouan S. et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch Syndrome. *Journal American Med Asso*, 2011, 305, 22, 2304-10.
41. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Syndrome HNPCC/Lynch. INCA, Collection Recommandations et Référentiels, 2009, 1-47.
42. Caron O., Consolino E., Byrde V., Bressac-de-Paillerets B. et Malka D. Oncogénétique colorectale : acquis récents. *Rev. Hepato-Gastro*, 2009, 5, 329-39.
43. Hamelin R. Instabilité des microsatellites et cancers du côlon. *Hepato-Gastro*, 2005, 12, 1, 65-70.
44. Buisine M-P « Les analyses génétiques – Dépistage du syndrome de Lynch dans la région Nord-Pas de calais ». Site <http://www.hnpcc-lynch.com/ArticlesGen18.htm>, consulté le 27/12/2011.
45. Paraf. « Place de l'anatomie pathologique dans le diagnostic du syndrome HNPCC ». Site <http://www.hnpcc-lynch.com/ArticlesAnat1.htm>, consulté le 14/11/2010.
46. Paraf F. Comment et quand rechercher une instabilité des microsatellites dans les cancers colorectaux en 2008 ? *Ann Pathol* 2007, 27,433-8.
47. Duval A., Hamelin R. Réparation des erreurs de réplication, microsatellites et cancer. *Rev. Méd Sci*, 2003, 1, 19,55-61.
48. Jenkins M.A et al. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellites instability: A population based study. *Gastroenterology*, 2007, 133, 1, 48-56.
49. Olschwang S., et al. Contributions récentes pour l'identification et le dépistage du syndrome de Lynch. *Gastroenterol Clin Biol* 2007, 31, 136-40.
50. <http://www.chirurgie-digestive.org/pathologies/syndrome-lynch-hnpcc-3.html> consulté le 21/09/2011
51. Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2010. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCA, Boulogne-Billancourt, décembre 2011.
52. Bonaiti-Pellié C. et al. Oncogénétique : estimation des besoins de la population en France pour les dix ans à venir. *Bull Cancer*, 2009, 96, 9,875-900.
53. « Quelles évolutions pour l'oncogénétique en France en 2009 ? » Site <http://www.hnpcc-lynch.com/ArticlesGen15.htm>, consulté le 16/01/2011.
54. Bonneau D., Consultation de génétique médicale. *Rev. Prat*, 2011, 61, 522-25.
55. Guimbaud R. Indications et intérêts de la consultation d'oncogénétique. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29: 711-14.
56. Plan cancer 2009-2013 édité par l'INCA, 1-138.
57. Synthèse de l'activité d'oncogénétique 2010. Collection Rapports et synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCA, Boulogne Billancourt, janvier 2012.

58. Site consulté le 28/11/11
http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=09BC01AABD1311706826A205358C2DD4.tpdjo04v_2?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000018615512&dateTexte=20111128&categorieLien=id#LEGIARTI000018615512
59. Site consulté le 28/11/2011
http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=09BC01AABD1311706826A205358C2DD4.tpdjo04v_2?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000024324094&dateTexte=20111128&categorieLien=cid#LEGIARTI000024324094
60. Lecomte T. « Prise en charge pratique des patients atteints d'un syndrome HNPCC » La lettre de l'Hepato-gastroentérologue, 2006, 6, 281-88.
61. Corbeil M. « Syndrome de Lynch : Un soutien psychologique parfois nécessaire » Site <http://www.hnpcc-lynch.com/ArticlesPsy10.htm>, consulté le 27/12/2011.
62. Hédouin A. « Importance de l'accompagnement psychologique ». Site <http://www.hnpcc-lynch.com/ArticlesPsy3.htm>, consulté le 16/01/2011.
63. <https://www.e-cancer.fr/cancerinfo/vie-quotidienne/prets-et-assurances/convention-aeras> site consulté le 28/12/2011.
64. Lasset C. «Impact psychosocial des analyses génétiques. Programme d'évaluation chez les patients atteints de cancer ». Site <http://www.hnpcc-lynch.com/ArticlesPsy8.htm>, consulté le 08/12/2010.
65. Fantini C., Pedinielli J-L. et Manouvrier S. « Etude de la vulnérabilité psychologique des sujets inscrits à un dépistage génétique des cancers colorectaux héréditaires ». L'Encéphale, 2007; 33:117-23.
66. Gritz E.R. et al. « Psychological impact of genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer ». J Clin Oncol, 2005, 23:1902-10.
67. http://www.snfge.org/02-Connaitre-maladie/0K-fiche-info-patient/Coloscopie_info_v092009.pdf, site consulté le 01/12/2011
68. Barbereau D. et Lecomte T. « Critères de qualité de la coloscopie » <http://www.hnpcc-lynch.com/ArticlesCol3.htm>, site consulté le 16/01/2011.
69. « Nos trucs et astuces pour bien préparer sa coloscopie » <http://www.hnpcc-lynch.com/ArticlesCol1.htm>, site consulté le 16/01/2011.
70. Vidal édition 2008.
71. Heresbach D. et al. Consensus en endoscopie digestive: préparation colique pour la coloscopie totale en 2011. Acta Endosc, 2011,41 : 145-52.
72. <http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm>, site consulté le 08/12/2011.
73. Branche J. « Dépistage colique au cours du syndrome de Lynch : la coloscopie et sa préparation en 2011 ». Site <http://www.hnpcc-lynch.com/ArticlesCol4.htm>, consulté le 27/12/2011.
74. Vasen H F A et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). J. Med. Genet 2007; 44: 353-62.
75. Saurin J-C. Place des colorations dans la prise en charge des néoplasies colorectales. Gastroenterol Clin Biol 2009, 335,1-6.
76. Coloration et/ou tatouage de la paroi du tube digestif, au cours d'une endoscopie diagnostique, 2006,1-15.

77. <http://www.snfge.org/01-Bibliotheque/0B-Conferences-Flash/2008/67/indexConf.asp>, site consulté le 11/12/2011.
78. Cellier C, D. Malka D., Chaussade S. et al. La coloscopie avec chromo endoscopie à l'indigo carmin détecte deux fois plus d'adénomes que la coloscopie standard chez les patients HNPCC : étude prospective, randomisée, multicentrique française. Journées Francophones de pathologie digestive.2008. Site consulté le 11/12/2011
<http://www.snfge.org/data/FlashConfs/2008/67/>
79. Koornstra J J., Vasen H FA. Surveillance colonoscopy practice in Lynch syndrome in Netherlands: A nationwide survey. *World J. Gastroenterol* 2007; 13 (34): 4658-59.
80. Vasen A. et al. One to 2-Year surveillance intervals reduce risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2010; 138: 2300-06.
81. De Jong A. et al. Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology* 2006; 130: 665-71.
82. Collins V., Meiser B., Gaff C., Halliday J. et al. Screening and preventive behaviors one years after predictive genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 273-8.
83. Site consulté le 19/01/2012, <http://www.snfge.org/05-Interne-Chercheurs/0B-internes-etudiants/objectifs/publication4/106.htm>
84. Site <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-du-rectum/les-therapies-ciblees>, consulté le 22/01/2012.
85. Site http://www.oncolor.org/referentiels/digestif/colon_print.pdf, consulté le 27/11/2010.
86. Pr Caulin C. Vidal Recos Recommandations et pratique 3^{ème} édition.
87. Site consulté le 22/01/2012
http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/Complements/g09_comp11.php
88. Sargent D. J. et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil based adjuvant therapy in colon cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 25; 20; 3219-26, 2010.
89. Lièvre A. et Laurent-Puig P. Intérêt des facteurs biologiques dans la prise en charge du cancer colorectal. *Hepato-Gastro*, 2005, 12-3.
90. Meyer L.A., Broaddus R. R and Lu K. H. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer control*, 2009;16, 1, 14-22.
91. Lécuru F. Explorations gynécologiques dans le syndrome HNPCC. Site <http://www.hnpcc-lynch.com/ArticlesGyn5.htm>, consulté le 14/11/2010.
92. Coussy F., Chereau E., Darai E. et al. Intérêt du dosage du CA 125 dans la prise en charge du cancer de l'ovaire. *Gynécologie obstétrique et fertilité* 2011; 39, 296-301.
93. Schmeler K. et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 261-9.
94. Cancer de l'endomètre, collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCA, Boulogne Billancourt, novembre 2010.
95. Comprendre la radiothérapie - INCa – Boulogne-Billancourt – octobre 2009.

96. Stoppa-Lyonnet. Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, diagnostic pré-implantatoire et formes héréditaires de cancers. Rapport rédigé à la demande de l'INCA et de l'Agence de la Biomédecine. Consulté sur le site [rapport_dpn_img_dpi_formes_héréditaires_cancer_abm_inca.pdf](#).
97. Saurin J-Ch. L'intestin grêle des personnes porteuses d'une maladie de Lynch pourrait être surveillé en utilisant une capsule vidéoendoscopique. Site <http://www.hnpcc-lynch.com/ArticlesEnd8.htm>, consulté le 16/01/2011
98. Comment marche la capsule vidéo-endoscopique PiliCamsb ? Site <http://www.hnpcc-lynch.com/ArticlesEnd7.htm>, consulté le 16/01/2011
99. Bilan des expériences pilotes pour la prise en charge multidisciplinaire des personnes prédisposées héréditairement au cancer. Années 2010 – 2011 (1^{er} janvier – 31 mai). Collection Rapports et Synthèse, ouvrages collectif édité par l'INCA, Boulogne Billancourt, janvier 2012.
100. Bats A. S., Cellier C., Samaha E., Laurent-Puig P. et Lécuru F. Syndrome de Lynch : vers une prise en charge intégrée du dépistage des tumeurs. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2011;39: 272-273.
101. Liljegren A., Barker G., Elliott F. et al. Prevalence of adenomas and hyperplastic polyps in mismatch repair mutation carriers among CAPP2 participants: report by the colorectal adenoma/ carcinoma prevention programme 2. *J Clin Oncol* 2008, 26: 3434-39.
102. Burn J., et al. Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *New Engl J Med* 2008, 359: 2567-78.
103. Burn J., Gerdes A M., Macrae F. et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011, 378: 2081-87.
104. Olschwang S. Les études CAPP. Site <http://www.hnpcc-lynch.com/ArticlesPre8.htm>, consulté le 14/11/10.

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire d'auto évaluation de l'anxiété trait et état : Echelle STAI

Annexe 2 : Le questionnaire HADS

Annexe 3 : Echelle CES-D

Annexe 1 : Questionnaire d'auto évaluation de l'anxiété trait et état : Echelle STAI

	Non non	Plutôt oui	Plutôt non	Oui oui
1	Je me sens calme.			
2	Je me sens en sécurité, sans inquiétude, en sûreté.			
3	Je me sens tendu(e), crispé(e).			
4	Je me sens surmené(e).			
5	Je me sens tranquille, bien dans ma peau.			
6	Je me sens ému(e), bouleversé(e), contrarié(e).			
7	L'idée de malheurs éventuels me tracasse en ce moment.			
8	Je me sens content(e).			
9	Je me sens effrayé(e).			
10	Je me sens à mon aise.			
11	Je sens que j'ai confiance en moi.			
12	Je me sens nerveux (nerveuse), irritable.			
13	J'ai la frousse, la trouille (j'ai peur).			
14	Je me sens indécis(e).			
15	Je suis décontracté(e), détendu(e).			
16	Je suis satisfait(e).			
17	Je suis inquiet, soucieux (inquiète, soucieuse).			
18	Je ne sais plus où j'en suis, je me sens déconcerté(e), dévoté(e).			
19	Je me sens solide, posé(e), pondéré(e), réfléchi(e).			
20	Je me sens de bonne humeur, aimable.			
21	Je me sens de bonne humeur, aimable.			
22	Je me sens nerveux (nerveuse) et agité(e).			
23	Je me sens content(e) de moi.			
24	Je voudrais être aussi heureux (heureuse) que les autres semblent l'être.			
25	J'ai un sentiment d'échec.			
26	Je me sens reposé(e).			
27	J'ai tout mon sang-froid.			
28	J'ai l'impression que les difficultés s'accumulent à un tel point que je peux plus les surmonter.			
29	Je m'inquiète à propos de choses sans importance.			
30	Je suis heureux(se).			
31	J'ai des pensées qui me perturbent.			
32	Je manque de confiance en moi.			
33	Je me sens sans inquiétude, en sécurité, en sûreté.			
34	Je prends facilement des décisions.			
35	Je me sens incompetent(e), pas à la hauteur.			
36	Je suis satisfait(e).			
37	Des idées sans importance trottent dans ma tête, me dérangent.			
38	Je prends les déceptions tellement à cœur que je les oublie difficilement.			
39	Je suis une personne posée, solide, stable.			
40	Je deviens tendu(e) et agité(e) quand je réfléchis à mes soucis.			

Annexe 2 : Le questionnaire HADS

Le questionnaire HADS (de l'anglais *Hospital Anxiety and Depression Scale*)

Dans la série de questions ci-dessous, cochez la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler. Ne vous attardez pas sur la réponse à faire : votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez, qu'une réponse longuement méditée.

Score	Anxiété	Score	Dépression
3 2 1 0	Je me sens tendu ou énervé : <input type="checkbox"/> la plupart du temps <input type="checkbox"/> souvent <input type="checkbox"/> de temps en temps <input type="checkbox"/> jamais	0 1 2 3	Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois <input type="checkbox"/> oui, tout autant <input type="checkbox"/> pas autant <input type="checkbox"/> un peu seulement <input type="checkbox"/> presque plus
3 2 1 0	J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver <input type="checkbox"/> oui, très nettement <input type="checkbox"/> oui, mais ce n'est pas grave <input type="checkbox"/> un peu, mais cela ne m'inquiète pas <input type="checkbox"/> pas du tout	0 1 2 3	Je ris facilement et vois le bon côté des choses <input type="checkbox"/> autant que par le passé <input type="checkbox"/> plus autant qu'avant <input type="checkbox"/> vraiment moins qu'avant <input type="checkbox"/> plus du tout
3 2 1 0	Je me fais du souci : <input type="checkbox"/> très souvent <input type="checkbox"/> assez souvent <input type="checkbox"/> occasionnellement <input type="checkbox"/> très occasionnellement	3 2 1 0	Je suis de bonne humeur : <input type="checkbox"/> jamais <input type="checkbox"/> rarement <input type="checkbox"/> assez souvent <input type="checkbox"/> la plupart du temps
0 1 2 3	Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté : <input type="checkbox"/> oui, quoi qu'il arrive <input type="checkbox"/> oui, en général <input type="checkbox"/> rarement <input type="checkbox"/> jamais	3 2 1 0	J'ai l'impression de fonctionner au ralenti : <input type="checkbox"/> presque toujours <input type="checkbox"/> très souvent <input type="checkbox"/> parfois <input type="checkbox"/> jamais
0 1 2 3	J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué : <input type="checkbox"/> jamais <input type="checkbox"/> parfois <input type="checkbox"/> assez souvent <input type="checkbox"/> très souvent	3 2 1 0	Je ne m'intéresse plus à mon apparence : <input type="checkbox"/> plus du tout <input type="checkbox"/> je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais <input type="checkbox"/> il se peut que je n'y fasse plus autant attention <input type="checkbox"/> j'y prête autant d'attention que par le passé
3 2 1 0	J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place : <input type="checkbox"/> oui, c'est tout à fait le cas <input type="checkbox"/> un peu <input type="checkbox"/> pas tellement <input type="checkbox"/> pas du tout	0 1 2 3	Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses : <input type="checkbox"/> autant qu'auparavant <input type="checkbox"/> un peu moins qu'avant <input type="checkbox"/> bien moins qu'avant <input type="checkbox"/> presque jamais
3 2 1 0	J'éprouve des sensations soudaines de panique : <input type="checkbox"/> vraiment très souvent <input type="checkbox"/> assez souvent <input type="checkbox"/> pas très souvent <input type="checkbox"/> jamais	0 1 2 3	Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision : <input type="checkbox"/> souvent <input type="checkbox"/> parfois <input type="checkbox"/> rarement <input type="checkbox"/> très rarement
	Total du score pour l'anxiété		Total du score pour la dépression

Chaque réponse correspond à un chiffre. En additionnant ces chiffres, on obtient un score total par colonne (anxiété et dépression). Si le score d'une colonne est supérieur ou égal à 11, cela signifie que vous souffrez d'anxiété ou de dépression (selon la colonne concernée).

Annexe 3: Echelle CES-D

CES - D Echelle CES - D			
0 : jamais, très rarement (moins de 1 jour)			
1 : occasionnellement (1 à 2 jours)			
2 : assez souvent (3 à 4 jours)			
3 : fréquemment, tout le temps (5 à 7 jours)			
Durant la semaine écoulée : (mettez une réponse pour chaque item)			
J'ai été contrarié(e) par des choses qui d'habitude ne me dérangent pas <input type="checkbox"/> jamais, très rarement	<input type="checkbox"/> assez souvent	<input type="checkbox"/> occasionnellement	<input type="checkbox"/> fréquemment, tout le temps
J'ai eu envie de manger, j'ai manqué d'appétit <input type="checkbox"/> jamais, très rarement	<input type="checkbox"/> assez souvent	<input type="checkbox"/> occasionnellement	<input type="checkbox"/> fréquemment, tout le temps
J'ai eu l'impression que je ne pouvais pas sortir du café, même avec l'aide de mes amis <input type="checkbox"/> jamais, très rarement	<input type="checkbox"/> assez souvent	<input type="checkbox"/> occasionnellement	<input type="checkbox"/> fréquemment, tout le temps
J'ai eu le sentiment d'être aussi bien que les autres <input type="checkbox"/> jamais, très rarement	<input type="checkbox"/> assez souvent	<input type="checkbox"/> occasionnellement	<input type="checkbox"/> fréquemment, tout le temps
J'ai eu du mal à me concentrer sur ce que je faisais <input type="checkbox"/> jamais, très rarement	<input type="checkbox"/> assez souvent	<input type="checkbox"/> occasionnellement	<input type="checkbox"/> fréquemment, tout le temps
Je me suis senti(e) déprimé(e) <input type="checkbox"/> jamais, très rarement	<input type="checkbox"/> assez souvent	<input type="checkbox"/> occasionnellement	<input type="checkbox"/> fréquemment, tout le temps
J'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort <input type="checkbox"/> jamais, très rarement	<input type="checkbox"/> assez souvent	<input type="checkbox"/> occasionnellement	<input type="checkbox"/> fréquemment, tout le temps
J'ai été confiant(e) en l'avenir <input type="checkbox"/> jamais, très rarement	<input type="checkbox"/> assez souvent	<input type="checkbox"/> occasionnellement	<input type="checkbox"/> fréquemment, tout le temps
J'ai pensé que ma vie était un échec <input type="checkbox"/> jamais, très rarement	<input type="checkbox"/> assez souvent	<input type="checkbox"/> occasionnellement	<input type="checkbox"/> fréquemment, tout le temps
Je me suis senti(e) fatigué(e) <input type="checkbox"/> jamais, très rarement	<input type="checkbox"/> assez souvent	<input type="checkbox"/> occasionnellement	<input type="checkbox"/> fréquemment, tout le temps
Mon sommeil n'a pas été bon <input type="checkbox"/> jamais, très rarement	<input type="checkbox"/> assez souvent	<input type="checkbox"/> occasionnellement	<input type="checkbox"/> fréquemment, tout le temps
J'ai été heureux(xe) <input type="checkbox"/> jamais, très rarement	<input type="checkbox"/> assez souvent	<input type="checkbox"/> occasionnellement	<input type="checkbox"/> fréquemment, tout le temps
J'ai parlé moins que d'habitude <input type="checkbox"/> jamais, très rarement	<input type="checkbox"/> assez souvent	<input type="checkbox"/> occasionnellement	<input type="checkbox"/> fréquemment, tout le temps

Je me suis senti(e) seul(e)
 jamais, très rarement

occasionnellement

assez souvent

fréquemment, tout le temps

Les autres ont été hostiles envers moi
 jamais, très rarement

occasionnellement

assez souvent

fréquemment, tout le temps

J'ai profité de la vie
 jamais, très rarement

occasionnellement

assez souvent

fréquemment, tout le temps

J'ai eu des crises de larmes
 jamais, très rarement

occasionnellement

assez souvent

fréquemment, tout le temps

Je me suis senti(e) triste
 jamais, très rarement

occasionnellement

assez souvent

fréquemment, tout le temps

J'ai eu l'impression que les gens ne m'honorait pas
 jamais, très rarement

occasionnellement

assez souvent

fréquemment, tout le temps

J'ai manqué d'entrain
 jamais, très rarement

occasionnellement

assez souvent

fréquemment, tout le temps

Calcul des scores du CES - D

Un score total est calculé en additionnant les cotations ? Celles-ci sont comprises entre 0 et 3, la cotation la plus élevée correspondant à la présence d'une symptomatologie sévère. Les cotations des items positifs sont inversées :

Item 3 : j'ai eu le sentiment d'être aussi bien que les autres

Item 8 : j'ai été confiant dans l'avenir

Item 12 : j'ai été heureux

Item 16 : j'ai profité de la vie

Selon F. Uhlen et Rouillon, une valeur seuil de 17 chez les hommes et 23 chez les femmes permet de différencier les sujets déprimés. Dans l'étude de validation de la version française, la sensibilité est de 0,76 et la spécificité de 0,71 pour ces valeurs.



DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : BRAEMS CAROLE

Date, heure et lieu de soutenance :

Le

26
jour

06
mois

2012
année

 à 18 h 00 Amphithéâtre ou salle : JOUVET

Avis du conseiller de thèse:

Nom : P. LONIS

Prénom : J. LONIS

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 15 mai 2012

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : P. LONIS

Prénom : J. LONIS

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 15 mai 2012

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen:

favorable

défavorable

Le Doyen

L. DUBREUIL

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2011/2012

Nom : BRAEMS

Prénom : Carole

Titre de la thèse : LE SYNDROME DE LYNCH : GENETIQUE, DIAGNOSTIC ET SURVEILLANCE MEDICALE

Mots-clés : HNPCC, cancer colorectal, endomètre, gènes MMR, oncogénétique

Résumé :

Le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC est une prédisposition génétique aux développements de cancers colorectaux et de l'endomètre. La mutation à l'origine de cette pathologie, concerne des gènes de réparations des mésappariements de l'ADN, les gènes MMR.

Poser le diagnostic de syndrome de Lynch est une étape indispensable pour les patients atteints de cancers mais aussi leurs familles. Cette pathologie concerne les patients malades mais aussi les sujets indemnes de cancers. Le développement de l'oncogénétique a permis d'améliorer et de renforcer le diagnostic et le suivi de ces patients.

Les patients porteurs de cette prédisposition génétique se voient ainsi proposer un suivi adapté. Une surveillance médicale régulière dès l'âge de 20 - 25 ans est entreprise et des mesures de chirurgie prophylactique gynécologique sont recommandées chez les patientes, faute d'un dépistage gynécologique efficace.

Membres du jury :

Président : Mr Jean-Louis CAZIN, Professeur de Pharmacologie et Pharmacie clinique à la Faculté de Pharmacie (Université Lille II), Docteur ès Sciences Pharmaceutiques, Chef du Département de Pharmacie Clinique du Centre Oscar Lambret de Lille

Assesseur : Mme Marie-Françoise ODOU, Praticien Hospitalier et Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie, (Université Lille II)

Membres extérieurs :

Mme Sophie LEJEUNE, Praticien Hospitalier,
Service de Génétique Clinique, Hôpital Jeanne de Flandre

Mme Patricia CUVELLIER, Docteur en Pharmacie

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2011/2012

Nom : BRAEMS

Prénom : Carole

Titre de la thèse : LE SYNDROME DE LYNCH : GENETIQUE, DIAGNOSTIC ET SURVEILLANCE MEDICALE

Mots-clés : HNPCC, cancer colorectal, endomètre, gènes MMR, oncogénétique

Résumé :

Le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC est une prédisposition génétique aux développements de cancers colorectaux et de l'endomètre. La mutation à l'origine de cette pathologie, concerne des gènes de réparations des mésappariements de l'ADN, les gènes MMR.

Poser le diagnostic de syndrome de Lynch est une étape indispensable pour les patients atteints de cancers mais aussi leurs familles. Cette pathologie concerne les patients malades mais aussi les sujets indemnes de cancers. Le développement de l'oncogénétique a permis d'améliorer et de renforcer le diagnostic et le suivi de ces patients.

Les patients porteurs de cette prédisposition génétique se voient ainsi proposer un suivi adapté. Une surveillance médicale régulière dès l'âge de 20 - 25 ans est entreprise et des mesures de chirurgie prophylactique gynécologique sont recommandées chez les patientes, faute d'un dépistage gynécologique efficace.

Membres du jury :

Président : Mr Jean-Louis CAZIN, Professeur de Pharmacologie et Pharmacie clinique à la Faculté de Pharmacie (Université Lille II), Docteur ès Sciences Pharmaceutiques, Chef du Département de Pharmacie Clinique du Centre Oscar Lambret de Lille

Assesseur : Mme Marie-Françoise ODOU, Praticien Hospitalier et Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie, (Université Lille II)

Membres extérieurs :

Mme Sophie LEJEUNE, Praticien Hospitalier,
Service de Génétique Clinique, Hôpital Jeanne de Flandre

Mme Patricia CUVELLIER, Docteur en Pharmacie